

Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz

(Leiter: Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

DIE FUNKTION DES EXOKRINEN PANKREAS NACH LANGDAUERNDER
PANKREASGANGLICATUR UND DRAINAGE-OPERATION

Eine tierexperimentelle Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz in Mainz dem
Medizinischen Fachbereich

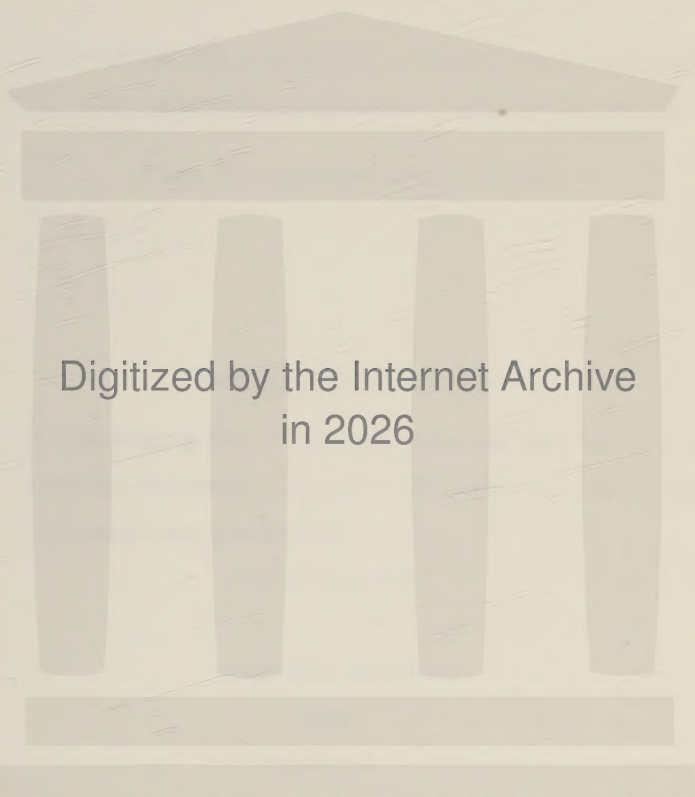
vorgelegt von

Angelika Westen

aus

Gladbeck

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0067

Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz

(Leiter: Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

DIE FUNKTION DES EXOKRINEN PANKREAS NACH LANGDAUERNDER
PANKREASGANGLIGATUR UND DRAINAGE-OPERATION

Eine tierexperimentelle Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz in Mainz dem
Medizinischen Fachbereich

vorgelegt von

Angelika Westen

aus

Gladbeck

Mainz 1979

Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Mangold

2. Gutachter: Prof. Dr. M. Rothmund

meiner Mutter gewidmet





GLIEDERUNG	SEITE
I. EINLEITUNG	3
I.1. Allgemeines	3
I.2. Pathologie der Pankreatitis	3
I.2.1. Pankreasgangobstruktion und chronische Pankreatitis im Tierexperiment	5
I.3. Chirurgische Verfahren bei chronischer Pankreatitis	7
I.3.1. Indirekte Operationsmethoden	7
I.3.2. Direkte Operationsmethoden	8
I.3.2.1. Resezierende Verfahren	8
I.3.2.2. Drainierende Verfahren	10
I.4. Funktionsprüfungen des exokrinen Pankreas	13
I.4.1. Indirekte Methoden	13
I.4.2. Direkte Methoden	14
I.4.3. Sekretin-Pankreozymin-Test	15
I.4.4. Klinische Anwendung des Sekretin- Pankreozymintests	19
I.4.5. Funktionsprüfung im Tierexperiment	20
I.5. Fragestellung	21
II. MATERIAL UND METHODE	22
II.1. Allgemeines	22
II.2. Anaesthesie	22
II.3. Operationen	24
II.3.1. Duodenalpouch und Pankreasfistel	24
II.3.2. Pankreasgangligatur	26
II.3.3. Drainage-Operation	31

II.4.	Tötung der Versuchstiere	32
II.5.	Postoperative Pflege	32
II.6.	Sekretin-Pankreozymin-Test	33
II.6.1.	Durchführung	33
II.7.	Laboruntersuchungen	36
II.7.1.	Bicarbonatbestimmung	36
II.7.2.	Trypsin- und Chymotrypsinbestimmung	36
II.7.3.	Amylasebestimmung	37
II.8.	Statistik	39
III.	ERGEBNISSE	40
III.1.	Allgemeines	40
III.2.	Auswertung des Sekretin-Pankreozymin-Tests	57
IV.	DISKUSSION	59
V.	ZUSAMMENFASSUNG	70
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	72

I. EINLEITUNG

I.1. ALLGEMEINES

Die chronische Pankreatitis hat in den letzten Jahren verstärktes Interesse gefunden. Durch die Verbesserung der Untersuchungsmethoden wird eine chronische Pankreatitis häufiger diagnostiziert. Es sei hier die endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (E.R.C.P.) genannt und auf ihre Auswirkung auf die steigende Zahl der Pankreasoperationen hingewiesen (85).

Mehrere Autoren haben auf die pathogene Rolle des Alkohols bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis hingewiesen (49, 81, 91, 82). In Deutschland sollen 40% aller chronischen Pankreatitiden auf Alkoholmißbrauch zurückzuführen sein. (20), während biliäre Erkrankungen eine untergeordnete Rolle spielen.

I.2. PATHOLOGIE DER PANKREATITIS

Der Pathologe unterscheidet zwischen primär- und sekundär chronischer Pankreatitis. Der primär chronischen Pankreatitis liegt ein nutritiv-toxischer Schaden zu Grunde. Ätiologisch kommen folgende Faktoren in Frage:

Alkoholmißbrauch

Hyperlipidämien

Hyperparathyreoidismus

Medikamentenmißbrauch (z.B. Cortison)

Kwashiorkor

überkalorische Ernährung (33)

Bei der sekundär chronischen Pankreatitis liegt gewöhnlich ein Abflußhindernis vor:

Pankreaskarzinome

Papillenstenose

Papillenstein

Obstruktionen zählen zu den wichtigsten Faktoren in der Entstehung einer Pankreatitis überhaupt. Zusätzliche Voraussetzungen sind eine Ischämie, die Aktivierung von Speichelenzymen, sowie ein starker Sekretionsreiz.

Nach SARLES' (1963) läßt sich folgende Einteilung der Pankreatitiden vornehmen.

akute Pankreatitis

akut-rezidivierende Pankreatitis

chronisch-rezidivierende Pankreatitis

chronische Pankreatitis

Diese Einteilung beruht auf morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten. Klinisch läßt sich zunächst bestenfalls zwischen akuter und chronischer Pankreatitis unterscheiden. Die chronische Pankreatitis ist definitionsgemäß eine progrediente Erkrankung. Die sekundär chronische Pankreatitis hat dabei noch die beste Prognose. Hier kann durch die Beseitigung des Abflußhindernisses in den patho-

genetischen Mechanismus eingegriffen werden. Je nachdem, ob eine tryptische Komponente vorhanden ist oder fehlt, kann auch zwischen chronisch tryptischer und chronisch nicht tryptischer Pankreatitis unterschieden werden.

Nach BECKER (8) ist das wesentliche Merkmal einer Pankreatitis die tryptische Komponente, die zur Selbstandauung der Drüse und bindegewebiger Vernarbung der nekrotischen Bezirke führt. Die Narbenstränge können zur Einengung von Gangabschnitten führen und bewirken so über das entstehende Speichelödem eine weitergehende Fibrosierung. Die Gangstrikturen können andererseits Ausgangspunkt für weitere tryptische Schübe sein. So entsteht ein Krankheitsprozeß, der sich selbst stets aufs Neue unterhält.

Der Unterschied zwischen akuter und chronischer Pankreatitis besteht dabei im Ausmaß und zeitlichem Ablauf der Zerstörung. Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um ein Geschehen, bei dem die ganze Drüse oft auf einmal zu Grunde geht, während bei der chronischen Pankreatitis viele kleinere, auf einen umschriebenen Parenchymbezirk beschränkte Nekrosen zeitlich nacheinander auftreten.

I.2.1. PANKREASGANGOBSTRUKTION UND CHRONISCHE PANKREATITIS IM TIEREXPERIMENT

In vielen Experimenten an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden (Übersicht bei LILLO) hat man ver-

sucht, tryptische Pankreatitiden zu erzeugen. Durch partielle oder komplette Gangligatur mit oder ohne exogene Stimulation der Drüsensekretion wird ein Speichelödem hervorgerufen. Um zusätzlich die tryptische Komponente zu provozieren, sind zahllose Substanzen wie Galle, Äther, aktivierte Enzyme, Antiseren usw. in den Gang appliziert worden. Eine Übersicht findet sich bei ELLIOTT (26). Auch durch eine Gangligatur mit gleichzeitiger Ischämie der Drüse, etwa durch Abklemmen der Arterien, konnten haemorrhagisch-tryptische Nekrosen erzeugt werden (65). Eine chronisch-tryptische Pankreatitis ließ sich auf diese Weise jedoch nicht erzielen. Eine Übersicht über die unternommenen Versuche zur Erzeugung einer chronischen Pankreatitis gibt HERMANN (46) und weist auf die Rolle der inkompletten Gangligatur in der Entstehung der Pankreatitis hin.

Somit gibt es bisher kein Modell, eine chronische Pankreatitis mit tryptischer Komponente zu erzeugen, die den Verhältnissen beim Menschen gleich kommt. CARNEVALI (15) hat durch Einbringen und Zerschneiden eines Glasstabes an mehreren Stellen des Ganges multiple Obstruktionen und Gangdilatationen erzeugt. Erst die Kontamination mit Bakterien ergab eine schwere diffuse Entzündung mit haemorrhagischen Nekrosen, die morphologisch, wenn auch nicht pathogenetisch, am ehesten dem Bild der menschlichen chronisch-rezidivierenden Pankreatitis entsprechen dürfte. Eine chronische Pankreatitis erhält man im Tierexperiment auf diese Weise nur,

wenn das akute Stadium überlebt wird. Die komplette Pankreasgangligatur ist die klassische Methode, um über ein initiales Ödem eine Fibrose der Drüse und eine Atrophie der Azinusepithelien zu erzeugen. Die Langerhans'schen Inseln bleiben dabei von der Fibrose zunächst ausgespart. Makroskopisch zeigt die Drüse ein ähnliches Bild wie die chronische Pankreatitis des Menschen. "Die Drüse ist dero und hart in der Konsistenz, gelappt und strangartig, in späteren Stadien geschrumpft." (BÖCKER 1973)

I.3. CHIRURGISCHE VERFAHREN BEI CHRONISCHER PANKREATITIS

Wenn auch genaue Kenntnisse der ätiologischen Faktoren fehlen, so wurde seit langem eine Behandlung mit chirurgischen Methoden angestrebt, besonders, wenn die konservative Therapie im Sinne des "Ausbrennenlassens" (3) der Drüse zu langwierig, bzw. für den Patienten zu qualvoll wurde.

I.3.1. INDIREKTE OPERATIONSMETHODEN

Darunter versteht man - im Gegensatz zu den direkten Operationsmethoden - Eingriffe, die außerhalb der Drüse durchgeführt werden. Hier ist zunächst die ein- oder doppelseitige Splanchnektomie mit oder ohne Resektion des Ganglion coeliacum zu nennen. Indikationen sind nicht zu beeinflussende Schmerzen bei diffusen Veränderungen ohne Gangerwei-

terung. Dabei wurde eine eindrucksvolle Besserung des Schmerzbildes erreicht (56). Bei längerer Beobachtung zeigte sich aber, daß zahlreiche Patienten nach einigen Jahren trotz allem einer direkten Operation an der Drüse zugeführt werden mußten (62, 64).

Die Cholecystektomie mit fallweise erforderlicher Gallenwegsrevision ist die Methode der Wahl bei der seltenen biliären Form der chronischen Pankreatitis. Die früher diskutierte Möglichkeit eines Gallenrefluxes in den Pankreasgang als auslösende Ursache der Pankreatitis scheint für die meisten Fälle wenig wahrscheinlich (46). Aus diesem Grunde hat auch die Sphinkterotomie an Bedeutung verloren. Die Sphinkterplastik wird in erster Linie bei organischer benigner Papillenstenose oder Fibrosierung der Endstrecke des Ductus pancreaticus major empfohlen (52).

I.3.2. DIREKTE OPERATIONSMETHODEN

Eingriffe am Pankreas selbst sind die Folge enttäuschender Ergebnisse extrapankreatischer Operationen, einer verbesserten präoperativen Diagnostik und postoperativen Pflege. Grundsätzlich lassen sich resezierende von drainierenden Verfahren unterscheiden.

I.3.2.1. RESEZIERENDE VERFAHREN

Linksresektionen: subtotale nach CHILD (17)
 partielle Linksresektion

Duodenopankreatektomien:

partielle Duodenopankreatektomie

totale Duodenopankreatektomie

Veränderungen, die sich hauptsächlich im Schwanzbereich und Körper der Drüse befinden, können der operationstechnisch meist einfacheren partiellen Linksresektion zugeführt werden. Bei diffusen, bis in den Pankreaskopf reichenden Veränderungen hat die subtotalen, sog. 95% Resektion nach FREY und CHILD (30) wegen ihrer geringen Morbidität und Mortalität zunehmende Verbreitung gefunden. Die Autoren empfehlen dieses Verfahren als die Methode der Wahl bei der Mehrzahl der chronischen Pankreatitiden.

Wenn vorwiegend der Kopfbereich der Drüse betroffen ist, z.B. bei Cholestase oder Duodenalstenose, ist die partielle Duodenopankreatektomie angezeigt. Die totale Duodenopankreatektomie ist in erster Linie den Fällen vorbehalten, bei denen die Schwere des Krankheitsbildes nach einer partiellen Resektion weitere Entzündungsschübe erwarten läßt (57). Einige Autoren haben auf die Anwendung resezierender Verfahren hingewiesen, wenn Komplikationen oder ein Fortdauern der Entzündungsschübe nach vorausgegangenen, nicht resezierenden Operationen aufgetreten waren (58,59).

Die resezierenden Verfahren haben den Nachteil, daß postoperativ relativ häufig eine endokrine oder exokrine In-

suffizienz auftritt. Dies erfordert ein diszipliniertes Verhalten der Patienten, das aber gerade bei Alkoholikern nicht immer vorausgesetzt werden kann. DIXON und ENGLERT (1971) halten deshalb eine Gangdrainage fallweise eher für angezeigt (21).

I.3.2.2. DRAINIERENDE VERFAHREN

Drainierende Verfahren:

äußere, bzw. innere Drainage bei Pankreas-
pseudocysten

Pankreato-, bzw. Pankreatikojejunostomien

Erstmals wurden Drainageoperationen bei Pseudocysten im Sinne einer äußeren Cystenableitung durchgeführt (GUSSENBAUER 1883). Später wurden innere Ableitungen in den Magen, das Duodenum und besonders in das Jejunum bevorzugt (9).

In manchen Fällen von globaler Gangerweiterung konnte mit einer kaudalen End- zu- End- Pankreatojejunostomie nach DUVAL (24) eine wirksame Drainage erzielt werden.

PUESTOW und GILLESBY (75) fanden bei der chronischen Pankreatitis jedoch häufiger multiple Strikturen und Dilatationen des Gangsystems. Sie empfahlen daher eine longitudinale Aufspaltung des Ganges mit anschließender Seit- zu- Seit- Anastomose mit einer ausgeschalteten

Dünndarmschlinge. Dieses Vorgehen bietet die Möglichkeit, den Gang in voller Länge von Konkrementen zu befreien und Strikturen zu umgehen.

ASTON (5) hatte in seinem Krankengut von inoperablen Pankreaskarzinompatienten, denen er palliativ eine Anastomose zwischen Jejunum und dem dilatierten Gang anlegte, ein rasches Nachlassen der Beschwerden beobachtet.

PUESTOW und GILLESBY (31) konnten bei 29 Patienten mit chronischer Pankreatitis, die mit einer Seit-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie behandelt worden waren, über 19 sehr gute, 4 gute und 2 schlechte Ergebnisse berichten. Der Vorteil liegt auch darin, daß die Mobilisation des Pankreasschwanzes und die Splenektomie entfallen. WHITE (95) hält diese Methode bei Patienten mit diffuser Fibrose und dilatiertem Gang für angezeigt.

In der Literatur finden sich wenige Mitteilungen über komplette Ligaturen der Pankreasgänge zur Behandlung der chronischen Pankreatitis (65, 27, 70). Wegen sehr geringer Fallzahlen, zum Teil kurzer Beobachtungszeiten und fehlender Nachuntersuchungen kann über die Leistungsfähigkeit dieser Operationsmethode bislang keine Aussage gemacht werden (68).

Operationen wegen benigner Pankreaserkrankungen sollten soweit möglich, auch für eine ausreichende exokrine und

endokrine Funktionserhaltung dienen, um den Patienten ein möglichst normales Leben zu ermöglichen. Dies bedingt jedoch ein organerhaltendes Operieren. Die Voraussetzungen dafür sind durch die Drainageoperationen bei chronischer Pankreatitis gegeben. Bisher ist aber die Auswirkung einer solchen Operation in Bezug auf die exokrine Funktion nur durch das Fehlen oder Vorhandensein einer Steatorrhoe beurteilt worden. Eine genaue quantitative Erfassung der Sekretion ist noch nicht erfolgt, was nicht zuletzt auf methodische Schwierigkeiten infolge der postoperativ veränderten anatomischen Situation zurückzuführen ist. Es lassen sich keine genauen Angaben über Regeneration oder Restfunktion der exokrinen Drüse machen.

Die vorliegende Arbeit soll die Auswirkung einer Drainageoperation nach vorangegangener langdauernder Pankreasgangobstruktion klären.

I.4. FUNKTIONSPRÜFUNGEN DES EXOKRINEN PANKREAS

Voraussetzungen für den Vergleich der exokrinen Sekretion des Pankreas vor und nach einer Drainageoperation ist eine genaue Funktionsprüfung. Für letztere stehen mehrere Untersuchungsverfahren zur Verfügung, die sich in direkte und indirekte Methoden einteilen lassen.

I.4.1. INDIREKTE METHODEN

Eine grobe Orientierung gibt die mikroskopische Stuhluntersuchung auf Fett, Muskelfasern oder Stärkekörner. Dieses Verfahren ist unzuverlässig und für quantitative Untersuchungen nicht geeignet (61).

Die chemische Stuhlfettanalyse kann als orientierende Untersuchungsmethode und zur Therapieüberwachung herangezogen werden (61). Sie ist zu ungenau, um leichtere Störungen aufzudecken, da eine erhöhte Stuhlfettausscheidung erst dann manifest wird, wenn die Enzymsekretion auf einen Wert von 10 - 20% des Normalen abgesunken ist (48). Auch können Malabsorptionsstörungen wie Sprue, chronische Darmwandentzündungen (M. Crohn) oder mesenteriale Lymphbahnverlegung eine Pankreasinsuffizienz vortäuschen (49). Zu den indirekten Methoden gehört auch der Exhalationstest mit ^{14}C markiertem Tripalmitin (16). Nach Spaltung durch die Pankreaslipase kann das entstandene $^{14}\text{CO}_2$ in der Ausatemungsluft nachgewiesen werden. Lin erst bei

höherer Pankreasinsuffizienz auftretender Lipasemangel hat eine Verminderung des exhaliierten $^{14}\text{CO}_2$ zur Folge.

Auf dem Prinzip, Spaltprodukte der Nahrung im Serum oder Urin nachzuweisen, beruhen die folgenden Tests, die kurz erwähnt werden sollen: Stärke- und Glukosetoleranztest, ^{121}J -Trioleintest, Vit. A-Resorptionstest. Diese Tests haben eine relativ geringe diagnostische Treffsicherheit. (20).

Bei einem neueren Test wird Paraaminobenzoesäure im Darm-lumen durch Chymotrypsin aus ihrer Verbindung mit der Aminosäure abgespalten. Die im Urin ausgeschiedene Menge an Paraaminobenzoesäure wird photometrisch bestimmt und gilt als Maß für die Pankreasfunktion, speziell der Sekretion proteolytischer Enzyme. Falsch-normale Werte ergeben sich bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder durch Interaktion mit Medikamenten. (87).

I.4.2. DIREKTE METHODEN

Von den direkten Funktionsprüfungen hat der Lundh-Test wegen seiner leichten Durchführbarkeit in der Klinik eine weite Verbreitung gefunden (19,50). Eine standardisierte Testmahlzeit, bestehend aus Fett, Proteinen und Glukose führt zur physiologischen Stimulation des Pankreas. Das sezernierte Pankreassekret wird über eine Sonde aus dem Duodenum aspiriert und analysiert. Da eine vollstän-

dige Gewinnung des sezernierten Sekretes nicht möglich ist, werden im Aspirat nur die Enzymkonzentrationen gemessen. Leichtere Pankreasinsuffizienzen entgehen der Diagnostik (83), dennoch sollen 90% der chronischen Pankreatitiden damit erfaßt werden (50).

Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl wird als Suchtest empfohlen (1,23,49,83). Eine kontrollierte Studie zeigte, daß sich bei ausgeprägter Insuffizienz in 10% der Untersuchungen falsch-pathologische Werte ergaben (1). Die Bestimmung des fäkalen Chymotrypsin soll diagnostisch zuverlässiger sein als diejenige des Trypsin (2). Die Stuhlenzymaktivitäten sind von der zugeführten Nahrung abhängig und weisen deutliche Tagesschwankungen auf (28, 29). Die Bestimmung der Stuhlamylase ist unbrauchbar, da das Enzym nicht pankreasspezifisch ist, sondern auch in anderen Speicheldrüsen, der Darmmukosa und der Leber gebildet wird. Auch der quantitative Lipasenachweis scheint wenig geeignet, da sich das Enzym im Verlauf der Darmpassage als wenig stabil erwiesen hat (4).

I.4.3. SEKRETIN - PANKREOZYMIN - TEST (S - P - TEST)

Übereinstimmend wird der S - P - Test als besonders genaue, jedoch relativ aufwendige Funktionsprüfung des exokrinen Pankreas beurteilt. Sekretin und Pankreozymin werden von der Mukosa des Duodenum und oberen Dünndarms gebildet und

nach Kontakt mit Salzsäure, bzw. mit Peptonen und Fetten, freigesetzt. JORPES und MUTT (53) konnten nachweisen, daß Pankreozymin mit Cholezystokinin identisch ist, dessen kontraktionsfördernde Wirkung auf die Gallenblase bereits früher bekannt war (55). Über den Blutweg gelangen beide Hormone zum Pankreas, wo Sekretin die hydrokinetische (Wasser- und Bicarbonatsekretion) und Pankreozymin die ekbolische Funktion (Sekretion von Trypsin, Chymotrypsin, Amylase und Lipase) stimuliert.

Sekretin wurde 1902 von BAYLISS und STARLING (7) entdeckt und steht zur Stimulation in injizierbarer gereinigter Form zur Verfügung. 1942 fand es Anwendung im Sekretintest nach LAGERLÖF (60). Pankreozymin fand 1943 durch HARPER und RAPER (40) Eingang in die klinische Diagnostik.

Im allgemeinen läßt sich feststellen, daß der S - P - Test am besten geeignet ist, Pankreasfunktionsstörungen aufzudecken. Er hat von allen aufgeführten Testverfahren die beste Reproduzierbarkeit (32,77,83,92).

Zahlreiche Autoren haben Vorschläge zur Durchführung des S - P - Tests angegeben (23,14,79,89,98) und berichten über ihre Erfahrungen in der Anwendung beim Menschen (10,11,22,35,54,73,84,99,100) und beim Hund (6,12,39,42,43,44). Die Testmethoden wurden vielfach variiert, weshalb die einzelnen Arbeiten nicht ohne weiteres miteinander zu vergleichen sind. Eine Übersicht gibt Tabelle 1.

- - Verwendung von Hormonen mit unterschiedlichem Reinheitsgrad (Hersteller: Vitrum, Boots, Lilly)
- - Testkombinationen: Sekretin und Pankreozymin
Sekretin allein oder in Kombination mit stimulierenden Substanzen wie Mecholyl, Äther
- - Verabreichungsform: intravenös (Infusion, Einzelinjektion)
subkutan
- - Dosierung
- - Dauer der Sammelperiode
- - Art der verwendeten Sonde
- - Art der Probanden (Hund, Katze, Mensch)
- - Art der untersuchten Sekretionsparameter und Bestimmungsmethoden

Tab. 1 : Aufzählung der methodischen Unterschiede in den Veröffentlichungen über Sekretin-Pankreozymin-Tests

Die Dosierungsempfehlungen für die Durchführung des S - P - Tests sind unterschiedlich. Ähnlich wie beim Menschen schwanken die Angaben für eine Maximalstimulation beim Hund erheblich : für die Stimulation mit Sekretin als Einzelinjektion von 0,5 - 15 Einheiten/kg Körpergewicht und 1 - 25 Einheiten/kg Körpergewicht für die Stimulation mit Pankreozymin (6,39,43,44).

Wegen der großen Funktionsreserve des Pankreas, das zu 90% aus exokrinem Gewebe besteht, ist zur Reproduzierbarkeit der Testergebnisse eine maximale Stimulation der Drüse gefordert worden. Eine teilweise geschädigte Drüse kann eine normale Sekretion zeigen, wenn mit submaximalen Dosen stimuliert wird (10).

Das Pankreas stellt sich bei maximaler Stimulation auf ein Niveau ein, das der Sekretionskapazität der Drüse entspricht (54). Eine weitere Erhöhung der Dosis führt zu einer Inhibierung der Drüsenaktivität, wie BARON et al. (6) und HARTLEY (41) zeigen konnten.

Die maximale Sekretionsleistung lag für den Hund nach HANSKY et al. (39) bei 8 Einheiten/kg Körpergewicht Sekretin und 5 - 15 Einheiten/kg Körpergewicht Pankreozymin. Andere Autoren gelangten zu ähnlichen Ergebnissen (6,42, 44,72). Beim Menschen liegen die Dosierungsempfehlungen bei 1 - 7,5 U/kg Körpergewicht für Sekretin (10,22,53,73,80,92,100) und 1,1 - 2,5 U/kg Körpergewicht

für Pankreozymin (39,77,92, 100). SIRCUS (86) erhielt beim Hund eine maximale Sekretionsleistung des Pankreas unter normalen Bedingungen mit 2 Einheiten/kg Körpergewicht Sekretin der Firma Boots. Im Tierexperiment wurden schwere Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 6,4 Einheiten/kg Körpergewicht beobachtet (18). Übereinstimmend wird berichtet, daß die Sekretionsrate etwa 10 Minuten nach Stimulation den höchsten Wert erreicht (6,43,44).

I.4.4. KLINISCHE ANWENDUNG DES SEKRETIN-PANKREOZYMINE- TESTS

Bei den heute gebräuchlichen Verfahren wird dem nüchternen Patienten eine doppelläufige Lagerlöfsonde unter Röntgenkontrolle bis ins Duodenum vorgeschoben. Nach Messung der Leersekretion wird nach Stimulation mit Sekretin der Duodenalsaft aspiriert und fraktionsweise untersucht. Nach der Sekretinphase wird mit Cholezystokinin- Pankreozymin stimuliert und wieder fraktioniert gesammelt. Um keine Verfälschung der Volumenwerte zu erhalten, muß während der ganzen Sammelperiode der Magensaft abgesaugt werden. Nach den Empfehlungen des Europäischen Pankreasklubs (49), der sich um eine Vereinheitlichung der Testverfahren bemüht, werden zur Erfassung der exokrinen Funktion Sekretin und Pankreozymin auch zusammen infundiert. Um den Absaugfehler von 15 - 20% zu korrigieren, kann eine gleichzeitige Dauerinstillation von radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ ins Duodenum verabreicht werden (32,49,52,33,92).

I.4.5. FUNKTIONSPRÜFUNG IM TIEREXPERIMENT

Von den genannten Methoden ist für tierexperimentelle Arbeiten in erster Linie der S - P - Test geeignet. Das übliche Verfahren läßt sich in der Praxis am wachen Tier nicht durchführen. Sedierende Pharmaka sollten wegen Interferenzen mit den applizierten Hormonen nicht benutzt werden. Aus diesen Gründen galt es, eine Methode zu entwickeln, die auch am wachen Tier die Gewinnung von Pankreassekret ohne Sonde ermöglicht. Hierzu wurden zahlreiche Fistelmodelle angegeben (Übersicht bei HEYMAN et al. (47)). Die Sammlung über ein ausgeschaltetes Duodenalsegment (Pouch), in das der große Pankreasgang einmündet, hat sich in der Praxis beim Hund bewährt, da sich eine direkte Kanülierung des Pankreasganges erübrigt und Sekretgewinnung ohne Beimengungen von Galle erfolgt. Vorteilhaft ist auch die unmittelbare Aktivierung der Pankreasproteasen durch die Enterokinase des Duodenums (45).

Wahlweise kann über eine zweischenkelige Kanüle die Sekretableitung vom Pouch nach außen als auch in das Duodenum erfolgen.

In Anlehnung an das Verfahren von HERRERA (45) wurde die Fistelkanüle der veränderten Position entsprechend abgewandelt (siehe Abb. 6 und 7 und Text II.3.1.) und die normale Darmpassage durch eine End-zu-End-Anastomose wieder hergestellt.

I.5. FRAGESTELLUNG

1. Gibt es überhaupt eine Erholung der Sekretion nach Ligatur und Pankreasgangdrainage?
2. Erholen sich alle bestimmten Parameter gleichmäßig?
3. In welchem Umfang kommt es zu einer Erholung der einzelnen Parameter?

II. MATERIAL UND METHODE

II.1. ALLGEMEINES

Es wurden elf Beagle-Hunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 8 - 22 kg in den Versuch genommen. An jedem Tier wurden drei Eingriffe durchgeführt. Der Sekretin-Pankreozymin-Test wurde jeweils einmal vor der Pankreasgangligatur und zwei, fünf und acht Wochen nach der Drainage-Operation durchgeführt. Die Reihenfolge und die Abstände zwischen den einzelnen Operationen und Tests sind der Abbildung 1 zu entnehmen. Eine Gruppe von nicht-drainierten Hunden diente als Kontrolle für die endokrine Funktionsprüfung und morphologische Untersuchungen, die Gegenstand weiterer Arbeiten sind (37).

II.2. ANAESTHESIE

Den Operationen ging eine 24-stündige Nahrungskarenz voraus. Alle Eingriffe wurden in Neuroleptanalgesie durchgeführt (0,64 mg/kg Körpergewicht Combelen^R; 1,38 mg/kg Körpergewicht Jetrium^R und 0,5 mg Atropin). Nach Bedarf wurden die Tiere mit 0,1 mg/kg Körpergewicht Alloferin^R relaxiert und mit einer Mischung von Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis 1 : 3 kontrolliert beatmet. Während der Operation wurde 250 ml einer Laevulose-Elektrolytlösung intravenös infundiert.

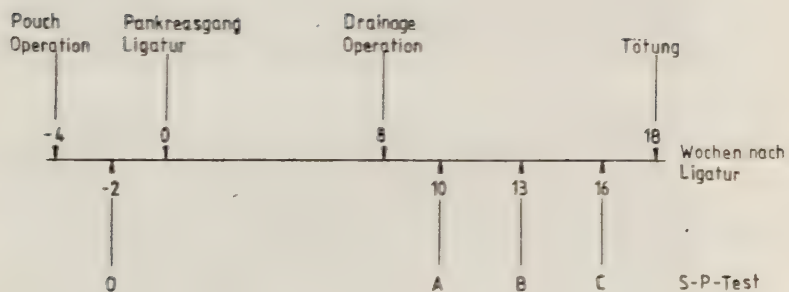


Abb. 1 : Reihenfolge und zeitliche Abstände zwischen den einzelnen Operationen und den Sekretin-Pankreozymin-Tests.

II.3. OPERATIONEN

II.3.1. DUODENALPOUCH UND PANKREASFISTEL

Die Operationen wurden unter streng sterilen Kautelen durchgeführt. Der Bauchraum wurde in der Medianlinie eröffnet. Der Ductus Wirsungianus wurde an der lateralen Duodenalwand unmittelbar neben der Einmündungsstelle des Ductus choledochus aufgesucht und zwischen zwei Ligaturen durchtrennt. Durch Ausschaltung eines ca. 5 cm langen Duodenalsegmentes wurde der Duodenalpouch hergestellt. In ihn mündete der große Ausführungsgang (beim Hund der Ductus accessorius). Die Einmündung des Gallenganges ins Duodenum blieb dabei außerhalb des isolierten Segmentes. Zuvor wurde der Ductus accessorius durch kurze Fäden markiert, um das Auffinden für den Zweiteingriff zu erleichtern (Abb. 2). Die Darmpassage wurde nach Mobilisation des Duodenums am Treitz'schen Band durch End-zu-End-Anastomose wieder hergestellt (Abb. 3). Fallweise zusätzlich vorhandene Pankreasgänge (beim Hund kommen 2 - 4 Gänge vor)(8) wurden dadurch ligiert, daß das Pankreas vorsichtig vom Duodenum zwischen Ligaturen abgelöst wurde. Dabei wurde eine Verletzung der Arteriae pancreaticoduodenale vermieden.

Die Fistelkanüle wurde mit einem Schenkel in den Pouch, mit dem rechtwinklig abgehenden Schenkel in das Duodenum

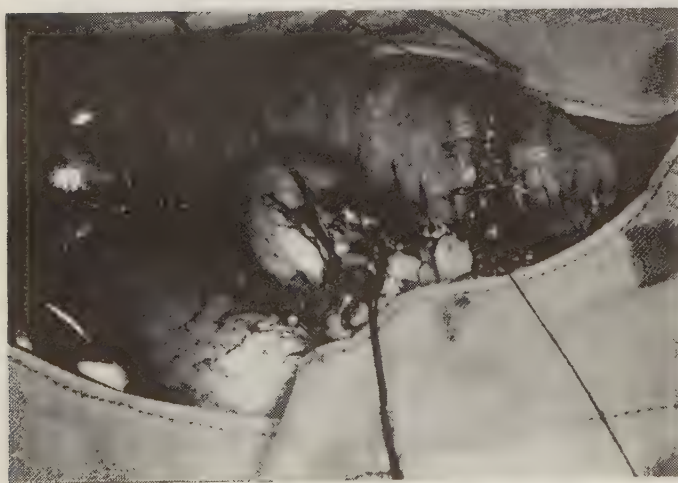
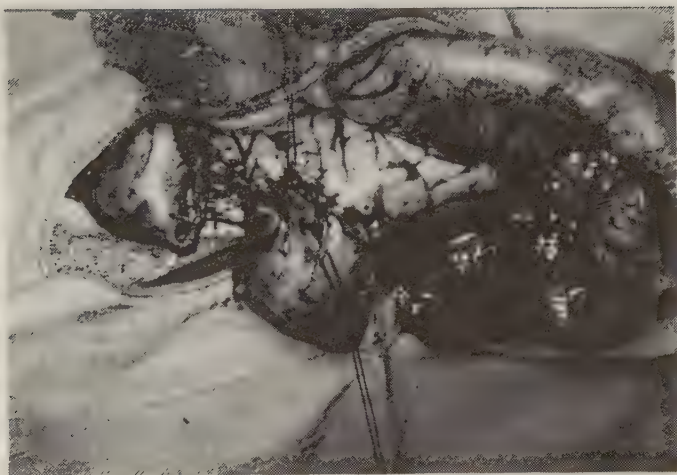


Abb. 2 und 3: Bildung des Duodenalpouch.

Der Pouch ist isoliert, der Duktus accessorius mit 2 Heften am anrescalunten (Abb. 2). Die Kontinuität des Darmrohres wurde durch End-zu-end-Anastomose am Duodenum hergestellt (Abb. 3).

implantiert und durch eine vorher am Darm angelegte Tabaksbeutelnaht an den Haltekerben der beiden Kanülschenkel fixiert (Abb. 4). Durch eine kleine rechte seitige Flankeninszision wurde die Kanüle durch die Bauchdecken nach außen geleitet (Abb. 5).

Die Fistelkanüle (Abb. 6 und 7) war mit einem Gewinde versehen und konnte mittels einer aufschraubbaren Kunststoffscheibe epifascial verankert werden. Fistelkanüle und Pouch wurden mit Netz serosiert und die Bauchdecken schichtweise verschlossen. Die anatomischen Verhältnisse und die Lage der Fistelkanüle sind den Abb. 8 und 9 zu entnehmen.

II.3.2. PANKREASGANGLIGATUR

Nach Durchführung des ersten Sekretin-Pankreozymin-Tests und Erholung der Versuchstiere wurde für die Pankreasgangligatur das Abdomen über die alte Laparotomienarbe erneut median eröffnet. Das Aufsuchen des Ductus accessorius wurde durch die im Rahmen des Ersteingriffs angelegten Markierungsfäden erleichtert. Nach Adhäsilyse wurde der Gang auf eine Strecke von 5 mm freipräpariert und mit zwei kräftigen Seidefäden dicht an der Einmündungsstelle in den Pouch ligiert und durchtrennt. Der Ligaturfaden diente zugleich als Markierung für die nachfolgende Operation. Die Bauchdecken wurden mit Einzelknopfnähten verschlossen.

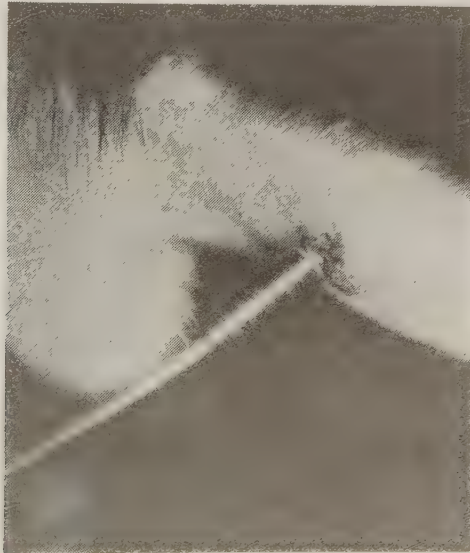
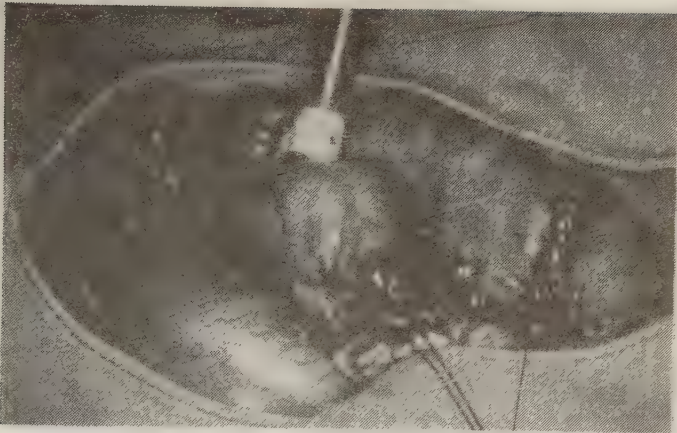


Abb. 4 und 5: Implantation der Fistelröhre.

Abb. 4: Die Fistelröhre ist in die Fistel eingeführt und mit einem Faden fixiert. Abb. 5: Die Fistelröhre ist in die Fistel eingeführt und mit einem Faden fixiert.

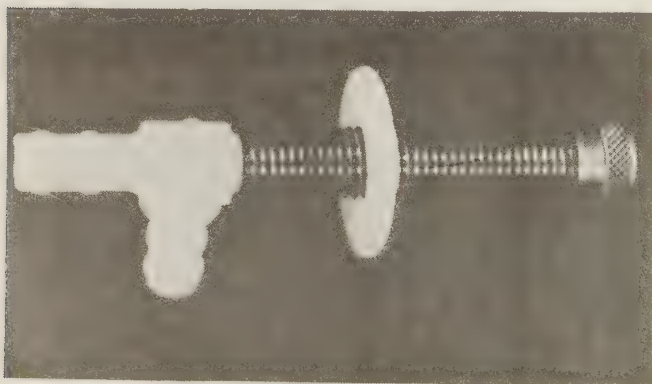
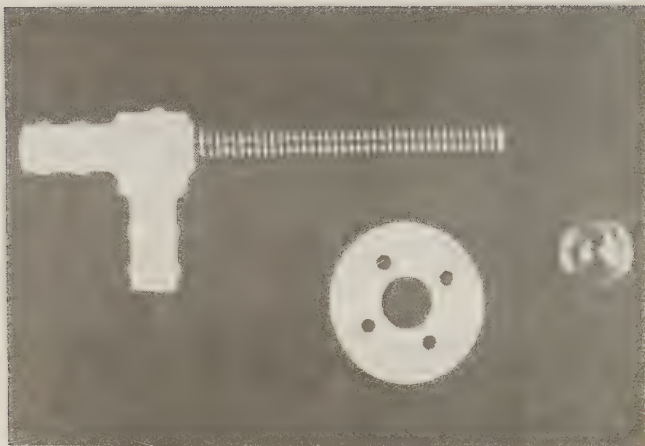


Abb. 6 und 7: Fistelkanüle mit Schraubverschluss.

Die perforierte Kunststoffscheibe dient zur epifascialen Verankerung des Systems .

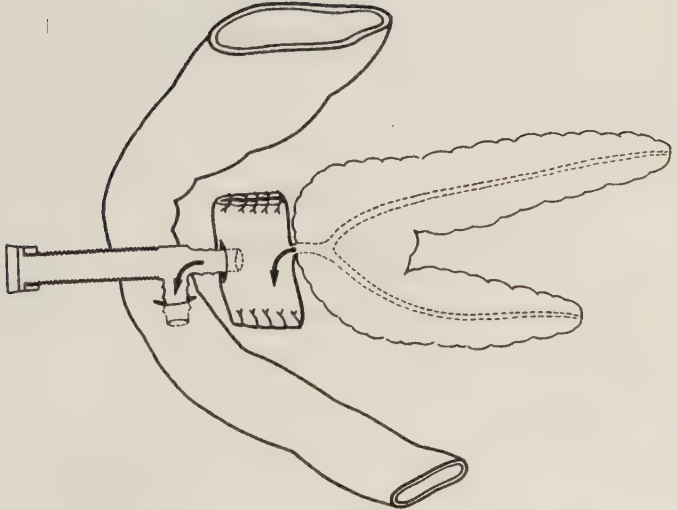


abb. 8: "Physiologischer" Funktionszustand des Systems:
der Pankreassaft fließt über Pouch und Kanüle
in das Duodenum ab.

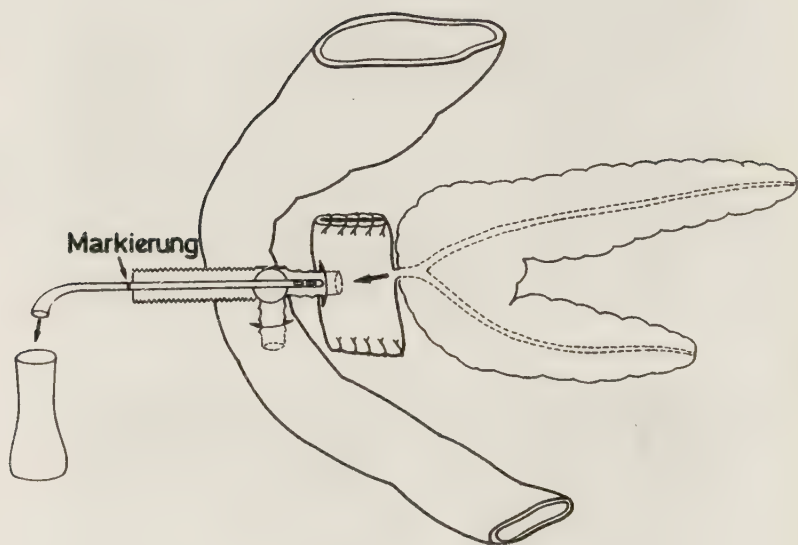


Abb. 9: Während der Funktionsprüfungen wird der Bauchspeichel vom Pouch über einen Ballonkatheter nach außen abgeleitet.

II.3.3. DRAINAGEOPERATION

Die Drainage-Operation erfolgte nach einer achtwöchigen Ligaturphase. Dazu wurde der Bauchraum 2 - 3 cm paramedian der alten Laparatomienarbe links erneut geöffnet. Stellte sich bei der Untersuchung des Pankreas heraus, daß die Drüse nicht derb und fibrotisch verändert war, wurde nochmals eine Pankreasgangligatur durchgeführt und für weitere acht Wochen belassen. Zur Nachligatur wurde das Pankreas vollständig vom Duodenum abgelöst und mit Netz umgeben.

Bei den Tieren mit atrophischem Pankreas wurde mit Hilfe des Markierungsfadens der ligierte Ductus accessorius freipräpariert. Das meist erweiterte Lumen wurde sondiert. Am Übergang des Ganges ins derbe Pankreasgewebe wurden mehrere Haltefäden angebracht, die durch eine Inzision in den Pouch eingeführt, an dessen gegenüberliegender Seite ausgestochen und an der Serosa verankert wurden. Anschließend wurde das Pankreasgewebe zirkulär am Pouch fixiert und die neue Verbindung ausgiebig serosiert. Die Bauchdecken wurden in der üblichen Weise verschlossen. Für die Drainage-Operation waren Blutkonserven bereitgestellt, die von gesunden Spenderhunden gewonnen worden waren und im Falle einer stärkeren Blutung transfundiert wurden.

II.4. TÖTUNG DER VERSUCHSTIERE

Am Ende des Versuchs wurden die Tiere in der oben angegebenen Narkose mit T 61 (Farbwerke Hoechst) getötet. Pankreas und Pouch wurden entnommen. Die Durchgängigkeit der Anastomose zwischen Pankreasgang und Pouch wurde durch Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in den am lienalen Pankreasabschnitt eröffneten Gang überprüft.

II.5. POSTOPERATIVE PFLEGE

Nach Anlage der Pankreasfisteln und nach den Drainage-Operationen wurden den Tieren jeweils drei Tage lang 250 ml einer Elektrolytlösung mit 20% Glukosezusatz subkutan verabreicht. Zur Infektionsprophylaxe wurden am Ende der Operationen 1,2 Mill. Einheiten Tardocillin^R intramuskulär injiziert. Das Futter bestand aus einer standardisierten Hundenahrung (Altromin^R). Etwa vier Wochen nach der Gangligatur erhielten die Tiere eine Injektion von fettlöslichen Vitaminen (ADEK - Falk^R). Alle drei Tage wurden die Pouches mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Die selektive Spülung des Pouch wurde durch Verwendung einer speziell angefertigten Kanüle ermöglicht, die den Zugang zum Duodenum blockierte.

II.6. SEKRETIN - PANKREOZIMIN - TEST

II.6.1. DURCHFÜHRUNG

Der S - P - Test wurde erstmals etwa eine Woche nach der Pouchoperation ausgeführt. Dem Test ging eine 24 stündige Nahrungskarenz voraus. Nach einer selektiven Spülung des Pouch mit jeweils 2 ml physiologischer Kochsalzlösung wurde ein Ballonkatheter der Größe Ch 8 durch die Fistelkanüle soweit in den Pouch vorgeschoben, daß der aufgeblockte Ballon an der Stelle des in das Duodenum abgehenden Kanülenschenkels zu liegen kam (Abb. 9). Dadurch wurde der Rückfluß aus dem Duodenum in den Pouch unterbrochen. Das sezernierte Sekret wurde aus dem Pouch über den Ballonkatheter in eisgekühlte Behälter abgeleitet (Abb. 10).

Auf die Messung der nichtstimulierten Sekretion wurde verzichtet. Da das Pankreas ohne Stimulation einer Vielzahl von Einflüssen ausgesetzt ist, streut die Leersekretion außerordentlich stark. Erst durch die Stimulation läßt sich ein diagnostisch brauchbarer Normbereich abgrenzen (77).

Dies erfolgte zunächst durch Verabreichung von 2 E/kg Körpergewicht Sekretin (Boots Company, Nottingham, England) in Form einer intravenösen Einzelinjektion. Das hierbei verwendete Sekretin ist identisch mit syntheti-



Abb. 10: Sekretin-Pankreozymin-Test. Das Pankreassekret fließt über den in die Fistelkanüle eingeführten Ballonkatheter ab und wird in einem eiskühlten Reagenzglas aufgefangen.

schem Sekretin (93). Die Sammelperiode betrug zweimal 15 Minuten. Diese Zeitspanne reicht nach den Angaben verschiedener Autoren aus, um die maximale Sekretionsleistung zu erfassen (6,14, 43, 91, 100).

Danach erfolgte die Stimulierung der Enzymsekretion mit 2 Cick-Harper-Raper E/kg Körpergewicht Pankreozymin (Boots), das gleichfalls in Form einer intravenösen Einzelinjektion verabreicht wurde. Dabei kam es bei zu schneller Injektion vereinzelt zu Unruhe und Erbrechen. Langsame Injektionen zeigten außer vermehrtem Speichelfluß keinerlei Nebenwirkungen. Die Sammelperioden betrugen wiederum zweimal 15 Minuten.

Sofort nach Abschluß des Tests wurde das gesammelte Sekret untersucht. Bestimmt wurden Volumen und Bicarbonatkonzentration in den Fraktionen nach Sekretin, sowie Volumen, Amylase-, Trypsin- und Chymotrypsinkonzentrationen in den Fraktionen nach Pankreozymin. Aus diesen Werten wurden die in 30 Minuten sezernierten Bicarbonat- und Enzymmengen errechnet: $C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2$.

C_1, V_1 = Konzentration und Volumen der 15 Minuten-Fraktion
 C_2, V_2 = Konzentration und Volumen der 30 Minuten-Fraktion

Die Bestimmung der Sekretion nach der pro Zeiteinheit ausgeschütteten Bicarbonat-, bzw. Enzymmengen ist deshalb vorteilhaft, weil berücksichtigt werden muß, daß bei einer

niedrigen Konzentration die Pankreasfunktion völlig normal sein kann, wenn sie mit einer hohen Flüssigkeitssekretion einhergeht. Umgekehrt kann eine hohe Konzentration mit geringem Sekretvolumen auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz hinweisen (6,9,10).

II.7. LABORUNTERSUCHUNGEN

II.7.1. BICARBONATBESTIMMUNG

Die Bicarbonatbestimmung erfolgte nach der Methode von LAGERLÖF (60). Dabei wird 0,1 ml Duodenalsaft mit 2,0 ml 0,1 N HCL - Lösung versetzt und unter gelegentlichem Umschwenken 1 - 2 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Danach werden 10 ml CO_2 - freies Wasser zugegeben und mit 0,1 N Natronlauge die unverbrauchte Salzsäure bis zum Umschlagspunkt des Indikators zurücktitriert. Als Farbindikator diene uns ein Tropfen Tashiro - Lösung. Die Bicarbonatkonzentration errechnete sich aus der Formel:

$$\begin{aligned} &\text{vorgelegte HCL (2 ml)} - \text{verbrauchte Natronlauge (ml)} \times 100 \\ &= \text{mval/l Bicarbonat} \end{aligned}$$

II.7.2. TRYPSIN - UND CHYMOTRYPSIN

Bei der Trypsinbestimmung mit der Biochemika - Testkombination^R (Boehringer, Mannheim) wird durch die proteo-

lytische Aktivität des Enzyms dessen spezifisches synthetisches Substrat n-Benzoyl-arginin-p-nitranilid in Benzoyl-arginin und p-Nitranilin gespalten. p-Nitranilin ist intensiv gelb gefärbt und kann bei 405 nm photometrisch gemessen werden. Man erhält nach 15 Minuten die Aktivität von Trypsin durch Messung des freigestzten p-Nitranilins.

Die Bestimmung von Chymotrypsin erfolgte ebenfalls über die Meßgröße p-Nitranilin. Chymotrypsin spaltet das synthetische Substrat Succinyl-L-phenylalanin-p-nitranilid (SUPHEPA) in Succinyl-L-phenylalanin und p-Nitranilin, das nach 30 Minuten bei 405 nm gemessen wird. Wegen der hohen Konzentration der Enzyme im Duodenalsaft wurden die zu untersuchenden Proben im Verhältnis 1 : 50, bzw. 1 : 100 verdünnt. Bei der Berechnung nach der Formel

$$\text{Volumenaktivität} = 80,8 \times \Delta E \text{ (U/l Probe)}$$

für Trypsin und

$$\text{Volumenaktivität} = 40,4 \times \Delta E \text{ (U/l Probe)}$$

für Chymotrypsin wurde der jeweilige Verdünnungsfaktor berücksichtigt. (ΔE = Extinktionsdifferenz)

II.7.3. AMYLASEBESTIMMUNG

Die Bestimmung der Amylase erfolgte nach der von STREET und CLOSE (88) beschriebenen Methode. Wir benutzten die Test - Reagentsätze der Firma Merck, Darmstadt.

α -Amylase ist ein stabiles Enzym, das 1,4-Bindungen von Polysacchariden spaltet. Als spezifisches Substrat dient die Stärkefraktion Amylose. Sie wird über einige Zwischenstufen bis zur Maltose abgebaut. Diese Stärkespaltprodukte können keine Farbkomplexe mehr eingehen. So verbindet sich nach Zusatz einer Jodlösung nur die nicht umgesetzte Amylose am Ende einer bestimmten Reaktionszeit mit dem Farbreagens Jod. Es entsteht eine Blaufärbung, deren Farbinintensität der restlichen Stärkefraktion direkt proportional ist. Durch Vergleich der Analysenprobe mit einer Blindprobe ergibt sich die Extinktionsabnahme. Gemessen wird bei 620 nm. Bei dieser Methode wird die Konzentration der α -Amylase üblicherweise in Street-Close-Einheiten angegeben. Aus Gründen der Einheitlichkeit haben wir die Umrechnung in U/l vorgenommen unter Benutzung der vom Hersteller angegebenen Umrechnungsformel:

$$\text{Volumenaktivität} = \frac{E_B - E_A}{E_B} \times 610 \text{ (U/l)}$$

(E_B = Extinktion der Blindprobe)

(E_A = Extinktion der Analyse)

Bei der hohen Konzentration der Amylase im reinen Pankreassekret mußten wir einen Verdünnungsfaktor von 1 : 5000, bzw. 1 : 10000 berücksichtigen.

II.8. STATISTIK

Durch die Benutzung der Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN und dem parameterfreien WILCOXON - Test auf Paardifferenzen (WILCOXON und WILCOX (97) wurde die Errechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen umgangen. Dabei wurde auf Unterschiede zwischen den Untersuchungsergebnissen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Drainage-Operation und im Vergleich zu den Ausgangswerten geprüft. Hierzu vergab man bei n Tieren und p Untersuchungszeitpunkten entsprechend der Größe der Absolutzahlen p Rangzahlen n mal. Für jeden Untersuchungszeitpunkt wurden die Rangzahlen addiert. Die Differenzen zwischen den erhaltenen Rangsummen wurden mit tabellierten Werten verglichen, die für ein spezifisches n und p die kritischen Differenzen aufweisen. Ein signifikanter Unterschied besteht dann, wenn die tabellierte kritische Differenz erreicht oder überschritten wird.

III. ERGEBNISSE

1. ALLGEMEINES

Von 21 Hunden mit chronisch perkutaner Fistel lebten bei Versuchsende noch 12 Tiere. Die Todesursache der verstorbenen Tiere wurde jeweils durch Autopsie ermittelt (Tab.2).

Tier Nr.	Versuchszeitpunkt	Todesursache
633	25 Tg. n. Drainage	Kolonperforation, Perit.
626	6 Tg. n. "	Nahtinsuffizienz, "
565	10 Tg. n. "	Bauchdeckendehiszenz
551	10 Tg. n. "	Nahtinsuffizienz, Perit.
357	26 Tg. n. "	Milzruptur
193	5 Tg. n. "	Invaginationsileus
23	2 Tg. n. "	Nahtinsuffizienz, Perit.
6	5 Tg. n. "	Pneumonie
2	3 Tg. n. "	Nahtinsuffizienz, Perit.

Tab. 2: Todesursachen der im Versuchsverlauf verstorbenen Tiere.

Fünf Tiere verstarben an den direkten Folgen der Drainage-Operation (Tier Nr. 626, 551, 193, 23, 2). Die chronischen Fisteln wurden von den Hunden dagegen gut toleriert. Kein Tier verstarb an der Pouchoperation und im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren ging kein Tier durch Herausreißen der Fistelkanüle verloren.

Tier Nr.	Test	Frak- tion	S		Pz			
			Vol. ml	HCO ₃ ⁻ mval/L	Vol. ml	Trypsin U/L	Chytr. U/L	Amylase U/L
642	O	15'	13,2	140	8,3	970	300	335500
		30'	8,9	140	6,1	890	400	286700
	A	15'	4,9	100	1,5	880	310	207169
		30'	0,9	80	0,1	575	--	212924
	B	15'	2,9	80	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	C	15'	4,7	120	2,3	1780	240	508332
		30'	1,7	60	0	0	0	0
631	O	15'	7,9	120	3,7	3150	460	164700
		30'	3,1	140	3,1	1210	140	64893
	A	15'	6,0	100	1,2	2260	330	224000
		30'	2,2	80	0,1	1965	295	366000
	B	15'	4,6	80	1,0	1845	160	244000
		30'	2,1	60	0,6	850	265	366000
	C	15'	2,9	100	0,7	1610	215	274500
		30'	1,9	80	0,3	845	115	305000

Tabelle : 3

Tabellen 3 - 7: Sekretin-Pankreozymin-Test. Volumen und Bicarbonat-konzentration der 15- und 30-Minuten-Fraktionen nach Sekretin (S= 2 U/kg KG i.v.), sowie Volumen, Trypsin-, Chymotrypsin (Chytr.)- und Amylasekonzentration der 15- und 30-Minuten-Fraktionen nach Pankreozymin (Pz= 2 U/kg KG i.v.).

O= vor Pankreasgang-Ligatur; A, B, C = 2, 5 und 8 Wochen nach Drainage-Operation.

Tier Nr.	Test	Frak- tion	S		Pz			
			Vol. ml	HCO ₃ ⁻ mval/L	Vol. ml	Trypsin U/L	Chytr. U/L	Amylase U/L
629	O	15'	7,2	120	5,0	5250	793	890600
		30'	4,1	100	2,6	2830	494	1252330
	A	15'	1,0	120	1,5	2345	205	344632
		30'	1,4	80	2,0	2820	290	448022
	B	15'	7,6	60	0,2	1635	135	274500
		30'	3,8	60	0,9	1430	85	213500
	C	15'	4,6	100	0,6	1135	140	213500
		30'	1,1	80	0,3	625	80	244000
589	O	15'	5,6	120	8,7	1740	730	356850
		30'	2,9	100	1,8	810	480	216550
	A	15'	8,1	120	1,6	1135	395	237094
		30'	3,2	110	0,3	1030	250	805660
	B	15'	7,5	100	1,9	1780	150	643888
		30'	1,3	60	0,2	1265	120	576110
	C	15'	6,0	120	2,5	2040	340	710460
		30'	2,4	100	0,8	1964	250	315990
375	O	15'	17,5	130	9,9	2140	650	427000
		30'	10,8	150	4,2	2750	800	366000
	A	15'	0,1	120	0,1	1380	245	152000
		30'	0,2	100	0,1	1645	285	274500
	B	15'	1,7	60	0,1	1765	505	152500
		30'	0,7	80	0	0	0	0
	C	15'	1,8	80	0	0	0	0
		30'	1,7	100	0	0	0	0

Tier Nr.	Test	Frak- tion	S		Pz			
			Vol. ml	HCO ₃ ⁻ mval/L	Vol. ml	Trypsin U/L	Chytr. U/L	Amylase U/L
205	O	15'	17,4	200	7,4	1900	1030	823500
		30'	7,2	160	1,7	1500	360	106750
	A	15'	0,4	140	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	B	15'	4,2	140	0	0	0	0
		30'	0,4	100	0	0	0	0
	C	15'	6,5	130	2,0	1830	275	204867
		30'	1,1	140	1,0	1475	210	241697
73	O	15'	19,4	150	10,5	2260	727	1287100
		30'	15,5	150	0,8	2080	315	1030900
	A	15'	8,5	120	1,5	2190	370	362950
		30'	3,6	100	0	0	0	0
	B	15'	6,5	130	0,1	1450	200	425581
		30'	5,2	90	0,1	680	120	188674
	C	15'	3,3	110	3,7	1190	513	289750
		30'	4,2	60	4,0	1475	570	334280
71	O	15'	15,5	150	9,2	2260	727	1288000
		30'	7,1	150	2,2	2080	315	1031000
	A	15'	0	0	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	B	15'	0	0	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	C	15'	2,0	120	0,4	1090	310	152000
		30'	0,9	100	0	0	0	0

Tier Nr.	Test	Frak- tion	S		Pz			Amylase U/L
			Vol. ml	HCO ₃ ⁻ mval/L	Vol. ml	Trypsin U/L	Chytr. U/L	
62	C	15'	3,1	200	4,1	5250	1090	234850
		30'	4,0	160	3,8	2830	670	234850
	A	15'	0	0	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	B	15'	0,4	140	0	0	0	0
		30'	0,1	130	0	0	0	0
	C	15'	2,7	80	0,2	605	100	190093
		30'	0	0	0	0	0	0
13	O	15'	16,9	140	12,7	960	525	353800
		30'	11,5	130	3,4	470	330	159210
	A	15'	8,2	80	1,7	1255	620	213500
		30'	1,8	100	0,1	455	545	244000
	B	15'	10,5	60	2,2	585	70	91500
		30'	3,8	80	1,0	465	50	61000
	C	15'	9,0	80	4,0	525	60	88000
		30'	3,2	80	0,3	485	65	65500
4	O	15'	16,3	120	7,9	2260	520	899750
		30'	13,3	120	4,4	2080	750	829600
	A	15'	5,7	40	1,5	2020	775	183000
		30'	1,9	60	0	0	0	0
	B	15'	5,5	80	1,1	1170	295	183000
		30'	3,8	100	0,3	1130	290	244000
	C	15'	6,7	80	1,5	1250	385	183000
		30'	2,8	100	0,2	1295	315	305000

Tabelle : 6

Tier Nr.	Test	Fraktion	Vol. ml	HCO ₃ ⁻ mval/L	Vol. ml	Trypsin U/L	Chytr. U/L	Amylase U/L
1 ^{II}	O	15'	7,6	110	3,7	2460	830	872500
		30'	4,1	110	1,9	820	610	280600
	A	15'	0	0	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	B	15'	0	0	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
	C	15'	0	0	0	0	0	0
		30'	0	0	0	0	0	0
633	O	15'	6,5	180	6,6	2100	300	843615
		30'	8,6	160	2,7	2020	300	311489
626	O	15'	15,5	150	9,2	2260	727	1287100
		30'	7,1	150	2,2	2080	315	1030900
565	O	15'	14,5	140	4,0	1333	436	334515
		30'	5,5	180	2,7	489	170	229970
357	O	15'	11,6	200	6,6	3150	480	713829
		30'	9,1	190	2,7	3880	610	843616
6	O	15'	12,8	120	5,2	910	630	247050
		30'	4,6	100	2,4	1130	710	317200
2	O	15'	7,9	180	8,4	1030	950	1027850
		30'	11,8	220	6,8	520	505	213800

Tabelle : 7

* Keine Sekretion nach der Drainage-Operation. Die Anastomose erwies sich am Versuchsende als nicht durchgängig, deshalb keine Berücksichtigung in der Versuchsauswertung.

Tier Nr.	Test	Bicarbonat mval/30'	Trypsin U/30'	Chytr. U/30'	Amylase U/30'
642	O	3,10	13,5	4,93	4534
	A	0,56	1,38	0,47	332
	B	0,23	0	0	0
	C	0,67	4,10	0,55	1169
631	O	1,38	15,40	2,14	811
	A	0,78	2,90	0,43	329
	B	0,49	2,35	0,32	464
	C	0,44	1,38	0,19	284
629	O	1,27	33,60	5,25	7709
	A	0,23	9,16	0,89	1413
	B	0,68	1,60	0,10	247
	C	0,55	0,87	0,11	201

Tabelle : 8

Tabellen 8 - 11: Berechnung der Bicarbonat-, Trypsin-, Chymotrypsin (Chytr.)- und Amylase-Ausschüttung während des Sekretin-Pankreozymin-Tests unter Benutzung der in den Tabellen ermittelten Werte. O= vor Pankreasgangligatur; A, B, C = 2, 5 und 8 Wochen nach Drainage-Operation.

Tier Nr.	Test	Bicarbonat mval/30'	Trypsin U/30'	Chytr. U/30'	Amylase U/30'
589	O	0,096	16,60	7,21	3494
	A	1,32	2,13	0,71	621
	B	0,83	3,64	0,31	1339
	C	0,96	6,67	1,05	2029
375	O	3,9	32,74	9,80	5765
	A	0,03	0,30	0,05	43
	B	0,16	0,18	0,05	15
	C	0,31	0	0	0
205	O	4,63	16,60	8,23	6275
	A	0,06	0	0	0
	B	0,63	0	0	0
	C	1,0	5,14	0,76	651
73	O	5,24	25,40	7,89	14339
	A	1,38	3,29	0,56	544
	B	1,31	0,21	0,03	61
	C	0,62	10,30	4,20	2409

Tabelle : 9

Tier Nr.	Test	Bicarbonat mval/30'	Trypsin U/30'	Chytr. U/30'	Amylase U/30'
71	O	3,39	25,37	7,38	14118
	A	0	0	0	0
	B	0	0	0	0
	C	0,33	0,44	0,12	61
62	O	1,26	32,28	7,02	1855
	A	0	0	0	0
	B	0,70	0	0	0
	C	0,22	0,12	0,02	38
13	O	3,86	13,80	7,79	5035
	A	0,84	2,18	1,11	587
	B	0,93	1,75	0,20	262
	C	1,00	2,25	0,26	372
4	O	3,55	27,00	7,40	10758
	A	0,34	3,03	1,16	275
	B	0,82	1,63	0,41	275
	C	0,82	2,13	0,64	336

Tabelle : 10

Tier Nr.	Test	Bicarbonat mval/30'	Trypsin U/30'	Chytr. U/30'	Amylase U/30'
633	0	2,55	19,3	2,79	6408
626	0	3,39	25,4	7,38	14109
565	0	3,02	6,65	2,2	1959
357	0	4,05	31,3	4,8	6989
6	0	2,0	7,44	4,98	2046
2	0	4,01	12,2	11,4	10210
1	0	1,3	10,7	4,23	3761

Tabelle : 11

Parameter	$\bar{x} - 2s$	$\bar{x}$	$\bar{x} + 2s$
Volumen ml/30 min.	7,5	18,6	45,9
Bicarbonat mval/30 min.	0,8	2,5	8,2
Trypsin U/30 min.	6,7	18,2	49,8
Chymotrypsin U/30 min.	2,2	5,7	14,9
Amylase U/30 min.	1039	5174	25760

Tabelle 12: 2s - Bereiche ($\bar{x} \pm 2s$) verschiedener Parameter der vor Gangligatur durchgeführten Sekretin-Pankreozymin-Tests. Die Berechnung erfolgte nach log-Transformation der Meßwerte und anschließender Delogarithmierung.

Nach Sekretin

Test	Volumen $\sum R$	Test	A-Bic. $\sum R$	Test	C-Bic. $\sum R$
O	41	O	41,5	O	42,5
C	25	C	26	A	24,5
B	24,5	B	22	C	18,5
A	19,5	A	19,5	B	18,5
Rangsummen - Differenzen					
O-C	16	O-C	15,5	O-A	18 ^{xx}
O-B	16,5	O-B	19,5 ^{xxx}	O-C	18 ^{xx}
O-A	21,5 ^{xxx}	O-A	22 ^{xxx}	O-B	24 ^{xxx}
C-B	0,5	C-B	4	A-C	0
C-A	5,5	C-A	6,5	A-B	6
B-A	5,0	B-A	2,5	C-B	6

Tabelle 13 : Statistische Auswertung der Sekretin-Pankreo-
zymin-Tests (s. Tab. 8-11). Volumen- und Bicarbonatausschüt-
tung (A-Bic.) und maximale Bicarbonatkonzentration (C-Bic.)
sind 2 Wochen (A) bzw. 5 Wochen (B) nach Drainage-Operation
gegenüber den Ausgangswerten (O= vor Gangligatur) signifikant
vermindert (^{xxx} = $p \leq 0.01$).

C = 8 Wochen nach Drainage-Operation. R = Summe der Rang-
zahlen. ^{xx} $\leq p = 0.05$.

	Nach Pankreozymin		
	Trypsin	Chytr.	Amylase
Test	Summen der Rangzahlen		
O	44	44	44
C	26	26	26
A	23,5	25	22
B	16,5	15	18
Rangsummen - Differenzen			
O-C	18 [±]	18 [±]	18 [±]
O-A	20,5 ^{±±}	19 ^{±±}	22 ^{±±}
O-B	27,5 ^{±±}	29 ^{±±}	26 ^{±±}
C-A	2,5	1	4
C-B	9,5	11	8
A-B	7	10	4

Tabelle 14: Statistische Auswertung der Sekretin-Pankreozymin-Tests (s. Tab. 8 - 11). Die Ausschüttung von Trypsin, Chymotrypsin (Chytr.) und Amylase ist 2 Wochen (A) und 5 Wochen (B) nach der Drainage-Operation gegenüber den Ausgangswerten (O= vor Gangligatur) signifikant vermindert (^{±±}= $p \leq 0.01$). Dagegen findet sich ein Unterschied zwischen O und C (8 Wochen nach Drainage) nur auf dem 5% Signifikanzniveau ([±]= $p \leq 0.05$).

Zwischen den einzelnen Tests (bzw. den Zeitabständen nach der Drainage-Operation) zeigt sich keine signifikante Steigerung der Volumen-, Bikarbonat- und Enzymsekretion. (Abb. 11 - 13).

Das Verhalten der einzelnen Parameter ist sehr unterschiedlich. Insgesamt läßt sich feststellen, daß die Ausgangswerte acht Wochen nach der Drainage-Operation von keinem Tier erreicht worden sind. Bei den empfindlichen Parametern zur Bestimmung einer Pankreasinsuffizienz, den Enzymen Trypsin und Chymotrypsin, wird in keinem Fall der untere Grenzwert erreicht. Chymotrypsin ist dabei am deutlichsten beeinträchtigt.

Mit Ausnahme der Tiere Nr. 631, 629, 375, 73 fand sich zwei Wochen nach der Drainage-Operation die stärkste Funktionseinbuße. Die meisten Tiere konnten in den nachfolgenden Tests ihre Sekretionsleistung verbessern.

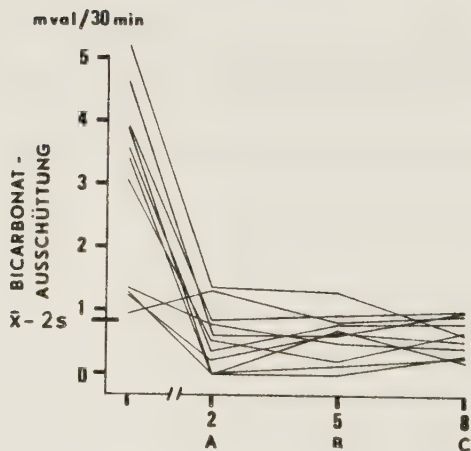
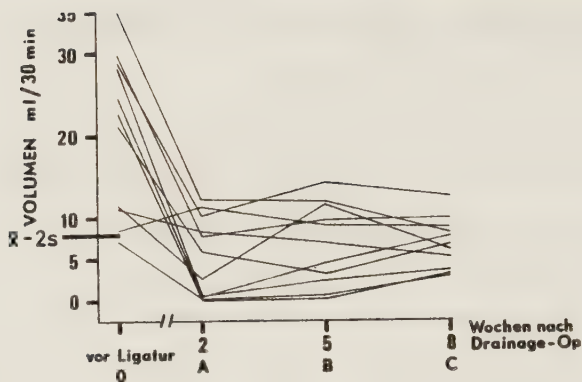


Abb. 11: Verhalten der Volumen- und Bicarbonatsekretion vor, sowie 2, 5 und 8 Wochen nach Drainage-Operation. 8 Wochen nach Drainage-Operation liegt die Volumenausschüttung bei 5 Tieren und die Bicarbonatausschüttung bei 4 Tieren oberhalb der unteren 2s-Grenze. (Volumen: $\bar{x} - 2s = 7,5$ ml/30min, Bicarbonat: $\bar{x} - 2s = 0,8$ mval/30min)

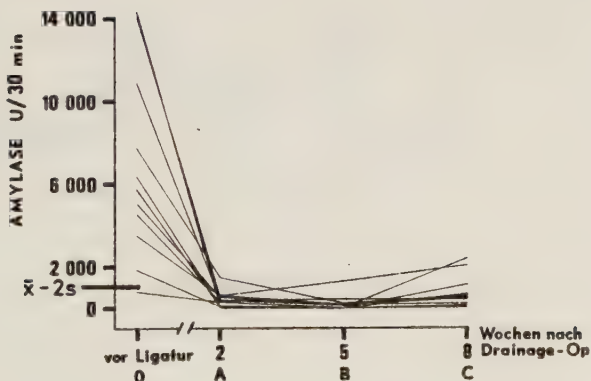


Abb. 12 : Durch die Drainage-Operation wird im Versuchszeitraum nur eine geringe Verbesserung der Enzymsekretion erreicht. 8 Wochen nach dem Eingriff weisen 3 Tiere eine Amylase- und je 1 Tier eine Trypsin-, bzw. Chymotrypsin-Ausschüttung oberhalb der unteren 2s Grenze auf. ($\bar{x}-2s = 1039U/30$ min. für Amylase; $\bar{x}-2s = 6,7 U/30$ min. für Trypsin; $\bar{x}-2s = 2,2 U/30$ min. für Chymotrypsin)

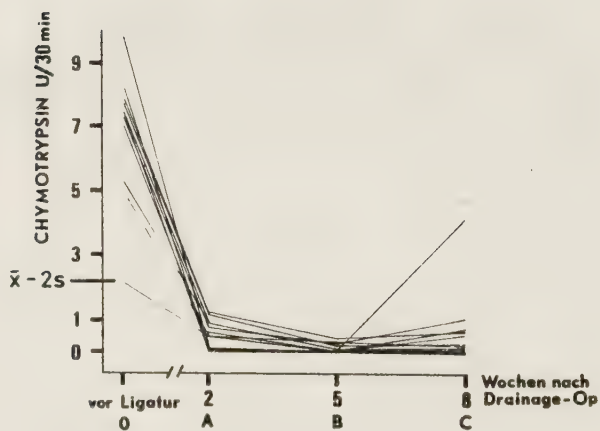
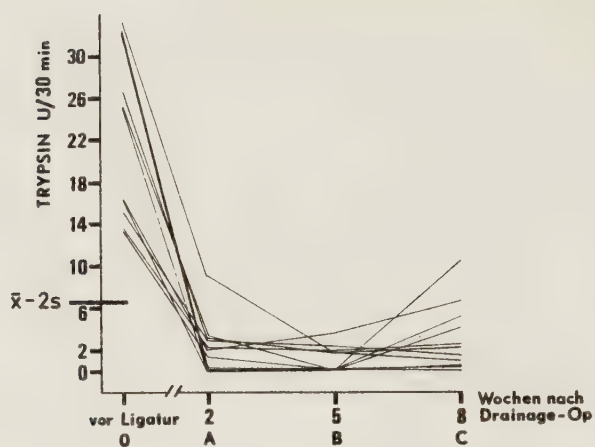


Abb. 12

2. AUSWERTUNG DES SEKRETIN - PANKREOZYMIN - TESTS

Wie andere Untersucher (20, 32,76) fanden auch wir eine annähernd logarithmisch normale Verteilung der Ausgangswerte für die Volumen-, Bikarbonat- und Enzymsekretion (Abb. 13). Unter Berücksichtigung dieser Verteilung konnte ein Grenzbereich ($\bar{x} \pm 2s$) für die bestimmten Parameter errechnet werden (Tab. 12). Nach der Drainage-Operation konnte eine logarithmisch normale Verteilung nicht ermittelt werden.

Ein Tier wies bei den Sekretin-Pankreozymin-Tests nach der Drainage-Operation keine Sekretion auf. Dieses Tier wurde bei der Versuchsauswertung nicht berücksichtigt. Bei allen anderen Hunden waren die Ausschüttungen von Volumen, Bikarbonat, Trypsin, Chymotrypsin und Amylase ($p=0,01$) sowie die maximale Bikarbonatkonzentration ($p=0,05$) zwei Wochen nach der Drainage-Operation im Vergleich mit den Ausgangswerten vermindert. Fünf Wochen nach der Drainage-Operation wiesen außer dem Volumen alle anderen Parameter weiterhin eine signifikante Verminderung auf ($p=0,01$).

Acht Wochen nach der Drainage-Operation ist auch die Bikarbonatausschüttung im Vergleich mit dem Ausgangswert nicht mehr signifikant vermindert, dagegen sind die maximale Bikarbonatkonzentration und die Enzymausschüttung noch deutlich herabgesetzt ($p=0,05$) (Tab. 13,14).

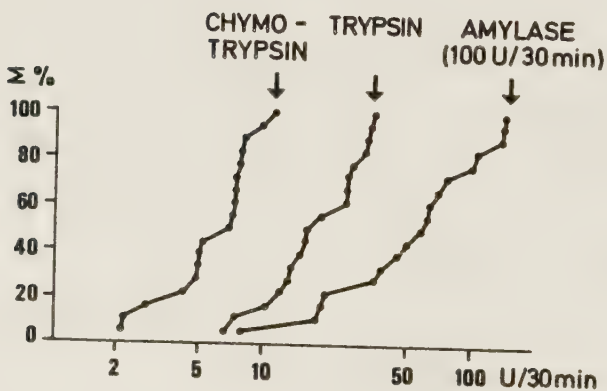
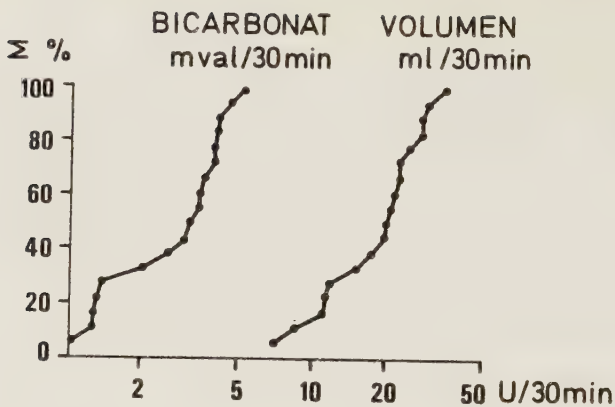


Abb. 13 : Die Meßwerte für Volumen-, Bicarbonat- und Enzymausschüttung weisen vor der Pankreasgangligatur eine annähernd logarithmisch normale Verteilung auf.

IV. DISKUSSION

Bei unseren Operationspräparaten sahen wir nach 8 - wöchiger Ligatur ein ähnliches Bild wie von BECKER beschrieben (siehe I.2.). Auffällig war die Schrumpfung und kleinknotig derbe Veränderung der äußeren Form, die eindrucksvoll zu tasten war. Am Versuchsende hatten wir den Eindruck, daß der Grad des Umbaus im Vergleich mit dem Zeitpunkt vor der Drainage-Operation deutlich weniger ausgeprägt war. Daraus kann auf eine gewisse Erholung des Drüsenparenchyms geschlossen werden, wie sie auch auf Grund morphologisch-histologischer Untersuchungen nachgewiesen werden, die Gegenstand einer anderen Arbeit sind (71).

Nach GOEBELL (32) lassen sich folgende pathologische Sekretionstypen der Bauchspeicheldrüse unterscheiden:

1) Eine ausgeprägte Insuffizienz besteht, wenn alle Sekretionsparameter unter die untere Normgrenze vermindert sind. Dieser Befund entspricht dem Sekretionsverhalten bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis oder beim Pankreaskarzinom.

2) Unter mäßiger Insuffizienz wird verstanden, daß von den gemessenen Parametern nur einige, davon mindestens zwei Enzyme, vermindert sind. Man spricht in diesem Enzymdisseziation. Die Bicarbonatsekretion kann dabei leicht vermindert oder normal sein.

Bei dieser Gelegenheit soll darauf hingewiesen werden, daß der Terminus Insuffizienz nachfolgend in der Bedeutung benutzt wird, wie RICK (77) ihn definiert:

Unter Insuffizienz ist eine Herabsetzung der exokrinen Sekretion des Pankreas bei Funktionsprüfung zu verstehen, die nicht unbedingt mit Verdauungsinsuffizienz gleichbedeutend sein muß.

Klinische Untersuchungen mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigen, daß bei signifikant verminderten Enzymwerten eine normale oder nur geringfügig veränderte Bicarbonatausschüttung vorliegen kann (76, 77).

Nach den vorliegenden Ergebnissen fand sich beim Sekretin-Pankreozymin-Test zwei und fünf Wochen nach der Drainage-Operation ein Sekretionsverhalten, das einer schweren chronischen Pankreatitis entspricht. Alle gemessenen Parameter lagen unterhalb der ermittelten Grenzwerte. Nach acht Wochen waren nur noch vier Hunde davon betroffen. Eine Sekretionsdissoziation zeigen acht Wochen nach der Drainage-Operation sieben Hunde. Die Mehrzahl dieser Tiere weist nur noch in den Enzymwerten pathologische Werte auf, während die anderen Parameter zur Norm zurückgekehrt waren. Von einer fast vollständigen Normalisierung kann nur bei einem Hund gesprochen werden.

Insgesamt gesehen scheint die Drainage-Operation acht Wo-

chen nach dem Eingriff einen positiven Effekt auf die exokrine Pankreasfunktion, besonders hinsichtlich der Volumen- und Bicarbonatausschüttung, gehabt zu haben. Zu diesem Zeitpunkt ist die Bikarbonatausschüttung gegenüber den Ausgangswerten nicht mehr vermindert. Die Volumensekretion hat sich schon fünf Wochen nach der Drainage-Operation gebessert (Tab.13). Dagegen kommt es bei der Enzymsekretion statistisch zu keiner Verbesserung. Ob dieses unterschiedliche Verhalten zwischen Bicarbonatsekretion einerseits und Enzymausschüttung andererseits auf die größere Empfindlichkeit der enzymproduzierenden azinären Zellen oder der größeren Regenerationsfähigkeit der für die Hydrokinese verantwortlichen Azinus- und Isthmusepithelien zurückzuführen ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht definitiv beantwortet werden (48).

Die vorliegenden Ergebnisse geben keinen Hinweis auf eine vollständige Erholung, deuten aber an, daß dem exokrinen Gewebe unter den Versuchsbedingungen ein gewisser Spielraum zu morphologischer Restitution gegeben ist, die sich im Sekretin-Pankreozymin-Test in erster Linie in Form einer Verbesserung der hydrokinetischen Funktion manifestiert.

Experimentelle Arbeiten über das Ausmaß der Regenerationsfähigkeit des Drüsengewebes bei Hunden liegen kaum vor. Die exokrine Sekretionsleistung ist unter diesen Gesichtspunkten bisher nur in zwei Arbeiten untersucht worden.

WHITE und MAGEE (95) betrachteten das Verhalten von Protease, Volumen und Amylase nach 2, 5 und 10 tägiger Ligatur im nicht stimuliert gewonnenen Sekret. Nach 2 tägiger Ligatur konnten die gemessene Protease 60% und die Amylase 65% des Ausgangswertes vor Ligatur erreichen. Nach 5 tägiger Ligatur überschritt die Volumensekretion nach anfänglicher Verringerung die Ausgangswerte. Die Amylase erreichte nach 4 Wochen 64% des Wertes vor Ligatur. Erst nach 10 Tagen dauernder Ligatur zeigte sich eine signifikante Volumenreduktion. Tiere, die über 18 Wochen beobachtet werden konnten, zeigten anfangs eine Rückkehr zu den Ausgangswerten mit anschließendem Abfall um etwa 35%.

Die Autoren sind überzeugt, daß eine weitere Beobachtung über einen längeren Zeitraum wieder ein Ansteigen der Werte ergeben hätte. Auf jeden Fall sei eine normale Verdauungsleistung durch die erzielte Sekretion gewährleistet gewesen.

In einer weiteren Arbeit konnten TISCORNIA und DREILING (90) bei 8 von 12 Tieren, die bis zu sieben Wochen ligiert waren, eine normale Gewebsstruktur durch Ganganastomose wiederherstellen. Bei den restlichen vier Hunden ging die bestehende Pankreasatrophie und Fibrose mit zusätzlichen Erkrankungen wie Peritonitis, Darmfisteln und Pankreasabszessen einher. Es ist erstaunlich, daß selbst

nach siebenwöchiger Ligaturdauer eine vollständige Rückbildung der Atrophie beschrieben wird. Bei der Sekretionsanalyse mit Sekretin und Pankreozym in ergab sich acht Wochen nach Wiederherstellung der Gangkontinuität eine signifikante Verminderung von Volumen, Bicarbonat- und Amylaseausschüttung. In Verlaufskontrollen bis zu 7 Monaten konnten die meisten Tiere ihre Ausgangswerte wider erreichen, teilweise sogar überschreiten. Der Zeitraum, in dem eine Rückkehr zu den Normalwerten eintrat, ist größer, als derjenige in Versuchen von WHITE und MAGGEE. Dabei wird von den Autoren besonders hervorgehoben, daß die Fähigkeit in ausreichenden Konzentrationen zu sezernieren, bei der Amylase stärker eingeschränkt ist als beim Bicarbonat. Ein ähnliches Verhalten in Bezug auf die Enzym- und Bicarbonatausschüttung hatten wir bei den eigenen Versuchen als Ausdruck einer Sekretionsdissoziation nach vorausgegangener Globalinsuffizienz gedeutet.

Aus diesen Arbeiten ist ein von der Ligaturdauer abhängiger Grad der Parenchymschädigung abzuleiten. Eine kurze Ligaturphase bis zu 5 Tagen geht nach den bisherigen Erfahrungen im allgemeinen mit einer Rückkehr zu normalen Werten einher, wobei die Zeiträume bis zur Annäherung an die Ausgangswerte größer werden, je länger die Ligatur besteht.

Den genannten Untersuchungen lagen durchschnittlich kürzere Ligaturperioden zu Grunde als in der eigenen Versuchsreihe.

Das wesentlich schlechtere Ergebnis unserer Funktionsprüfungen läßt vermuten, daß es eine Grenze gibt, ab welcher das Pankreas zu einer vollständigen Erholung nicht mehr fähig ist.

Wegen der großen Funktionsreserve des exokrinen Pankreas scheinen beim Menschen etwa 20% gesunden Pankreasgewebes auszureichen, um eine normale Verdauungsleistung ohne Substitution zu gewährleisten (48,49,94,55).

Ein Vergleich zwischen 70% und 90% pankreasresezierten Ratten zeigte bei letzteren eine signifikante Verringerung der Lipasesekretion. Eine Steatorrhoe trat erst nach unphysiologisch hoher Fettzufuhr auf. Die 70% pankreasresezierten Tiere waren in keiner Weise in ihrer Verdauungsleistung beeinträchtigt (48).

Über den Hund liegen keine Angaben vor, wie hoch seine Reservekapazität anzusetzen ist. Überträgt man die aus der Humanmedizin und dem Rattenversuch ermittelten Werte auf unsere Versuche, so würden etwa die Hälfte aller Tiere in ihrer Proteasensekretion über dem festgesetzten 20% - Grenzwert (20% von $\pm 2s$) liegen und somit zu einer normalen Verdauungsleistung befähigt sein. Bei der anderen Hälfte war dies nicht der Fall. Die 8 wöchige Ligaturperiode muß eine Schädigung des exokrinen Drüsenanteils verursacht haben, die durch die Drainage-Operation nicht rückgängig gemacht werden konnte.

Wenn bei der chronischen Pankreatitis Vergleiche zwischen der Funktion des Pankreas vor und nach einer operativen Behandlung gezogen worden sind, dann meist unter dem Aspekt der endokrinen Funktion. Angaben über die Beeinflussung der exokrinen Drüsenfunktion sind selten. Es scheint, als würde sie etwas vernachlässigt, weil die Therapie einer exokrinen Insuffizienz in der Regel leichter zu handhaben ist, als ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus.

In einer Untersuchung von LANKISCH und Mitarbeitern (61) ergab ein Vergleich des prä- und postoperativen Sekretin-Pankreozymin-Tests bei 18 Patienten mit einer Drainage-Operation eine deutliche postoperative Verbesserung der exokrinen Funktion in 8 Fällen. Keine Veränderung zeigte sich in weiteren 8 Fällen, bei 2 Patienten trat eine Verschlechterung auf. Die Autoren geben allerdings zu bedenken, daß in ihrer Untersuchung die vollständige Sekretion nicht erfaßt wurde. Die postoperative Zunahme der exokrinen Funktion wird allein auf die Verbesserung der Abflußverhältnisse mit anschließender Erholung des Parenchyms zurückgeführt. Eine Funktionsverbesserung trat aber auch in den Fällen auf, bei welchen eine Resektion mit oder ohne Drainage des Restpankreas notwendig war. Dieses Verhalten ist nicht ohne weiteres erklärbar.

Nach BECKER (8) ist eine Regeneration des exokrinen Parenchyms mit funktionell erkennbarem Ersatz im Gegensatz zu anderen Organen wie z.B. der Leber, beim Pankreas nicht

möglich. Experimentell führte eine einfache Gangligatur zum Parenchymuntergang ohne jede Regenerationsneigung. Eine nennenswerte Mitoserate ist von Gangepithelien beschrieben worden. Mitosen der exokrinen Zellverbände sind zwar beim Hund (15) und auch beim Menschen (36) als Ausdruck einer Regeneration gedeutet worden, ein funktionsfähiger azinärer oder lobulärer Verband kann aber nicht daraus hervorgehen (8). Dagegen sollen geschädigte, aber nicht vernichtete Gewebebezirke eine enorme Erholungsfähigkeit besitzen (8). Die Beseitigung einer Obstruktion, z.B. durch dekomprimierende Operationen, soll den geschädigten Zellen eine Restitution ermöglichen.

Was die chronische Pankreatitis des Menschen anbetrifft, so sind einer vollständigen Erholung durch eine Drainage-Operation infolge Progredienz der Erkrankung unter Mitbeteiligung kleinerer Gangabschnitte Grenzen gesetzt. Es scheint daher nur in frühen Krankheitsstadien möglich, durch druckentlastende Operationsverfahren die fortschreitende Zerstörung und Fibrose aufzuhalten und dem Patienten eine Restfunktion des exokrinen Gewebes zu erhalten (61).

Die Mehrzahl von 50 Patienten, die von WHITE (96) einer Seit-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie unterzogen worden waren, hatten eine diffuse Fibrose mit dilatiertem Gangsystem. Schmerzen und Gewichtsverlust überwogen im Krankheitsbild. 12% hatten eine Steatorrhoe. Von den operierten

Patienten blieben 46% im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 4,3 Jahren ohne Beschwerden, 35% hatten Schmerzrezidive, bei 19% war postoperativ keine Besserung festzustellen. Sehr deutlich offenbart sich nach längerer Zeit die Unaufhaltsamkeit der Erkrankung in der Zunahme der endokrinen Insuffizienz. Über das Verhalten der exokrinen Funktion wurden keine Aussagen gemacht.

GILLESBY und PUESTOW (31) konnten vor und nach Pankreatikojejunostomie an 29 Patienten mikroskopische Vergleichsuntersuchungen vornehmen. In keinem Fall fanden sich postoperativ Anzeichen einer Gewebsregeneration. Schmerzfreiheit und subjektives Wohlbefinden fanden sich bei 23 von 29 Patienten. Gelegentlich wurde über das Verschwinden von Kalzifikationen nach Drainage-Operationen berichtet (61, 21).

Die große Zahl von Alkoholpatienten unter den Kranken findet in vielen Studien Beachtung. Die Therapie dieser Patienten bietet besondere Schwierigkeiten (21, 61, 69, 74).

Rezidive kommen häufig vor und können auf einen fortgesetzten Alkoholmißbrauch zurückgeführt werden (31, 61, 69). In diesen Fällen scheint die Art der Behandlung keinen Einfluß auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung zu haben (21).

Aufgrund der bisherigen klinischen Veröffentlichungen ist anzunehmen, daß die fortschreitende Zerstörung der Drüse und Spätkomplikationen wie Steatorrhoe und Diabetes melli-

tus durch die drainierenden Verfahren nur gemildert, aber nicht aufgehalten werden können (21,24). Organ- und funktionserhaltend läßt sich nur in einem frühen Stadium der Erkrankung operieren. KÜMMERLE (56) befürwortet grundsätzlich einen relativ frühen operativen Eingriff um weitere Funktionseinbußen aufzuhalten. Diese Ansicht teilen auch andere Autoren (21,61).

In der Regel wird der Zeitpunkt für eine Operation von den Komplikationen (Duodenalstenose , Pseudozysten, pankreatogener Pleuraerguß und Aszites) bestimmt. Dies bedeutet, daß dem Chirurgen ein selektiertes Krankengut zugeführt wird, bei dem es sich meist um ein spätes Stadium der Erkrankung handelt. Die Auswahl der Operationsverfahren ist somit beschränkt. Eine Drainage-Operation hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. So sollte eine ausreichende Restfunktion der Drüse erhalten sein und ein gleichmäßig stark erweitertes Gangsystem vorliegen. Diese Bedingungen sind aber in der Praxis selten gegeben. Viele Patienten haben bereits eine oder mehrere Voroperationen hinter sich. MANGOLD (67) zeigte, daß bei 225 resezierten Patienten in 36% der Fälle meist nicht resezierende Operationen vorausgegangen waren.

Günstigere Voraussetzungen für eine Drainage bieten die Fälle, bei welchen die Gangobstruktion nicht auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis entstanden ist, sondern

etwa durch ein Karzinom. Die begleitende sog. Retentions-
pankreatitis (59) ist nicht durch eine chronische Noxe
(etwa Alkohol) bedingt, sondern durch den sich im Drüsen-
kopf entwickelnden Tumor. Der vorgeschaltete Drüsenanteil
scheint daher nach Beseitigung der Obstruktion eher erho-
lungsfähig. Sofern nicht aus Gründen der Radikalität eine
totale Pankreatektomie angezeigt ist, sollte unter dem
Gesichtspunkt der Funktionserhaltung oder -verbesserung
nach partieller Duodenopankreatektomie grundsätzlich eine
Drainage des Restpankreas in eine Dünndarmschlinge erfolgen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Funktion des exokrinen Pankreas wurde an 11 Beaglehunden nach Pankreasgangligatur und Drainage-Operation überprüft. Die Sekretgewinnung erfolgte über eine zuvor in einen Duodenalpouch implantierte Fistelkanüle nach Stimulation mit Sekretin (2 Boots E/kg Körpergewicht) und Cholezystokinin-Pankreozymin (2 Crick, Harper, Raper U/kg Körpergewicht). Als Funktionsparameter dienten die Volumen-, Bicarbonat-, Trypsin-, Chymotrypsin- und Amylaseausschüttung.

Die vor der achtwöchigen Gangligatur ermittelten Ausgangswerte wurden mit zwei, fünf und acht Wochen nach der Drainage-Operation erreichten Werten verglichen. Dabei zeigte sich, daß zwei Wochen nach der Drainage-Operation alle gemessenen Parameter im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant vermindert waren. Die meisten Tiere konnten in den nachfolgenden Tests ihre Sekretionsleistung verbessern.

Nach fünf Wochen war die Volumenausschüttung, nach acht Wochen die Bicarbonatsekretion im Vergleich mit den Ausgangswerten nicht mehr signifikant vermindert. Die maximale Bicarbonatkonzentration und die Ausschüttung aller gemessenen Enzyme waren jedoch noch deutlich herabgesetzt. In Bezug auf die Bicarbonat- und Volumenausschüttung la-

gen acht Wochen nach Drainage-Operation vier, bzw. fünf der insgesamt elf Tiere, hinsichtlich der Enzymausschüttung für Chymotrypsin ein Tier, bei der Amylase drei Tiere oberhalb des unteren Grenzwertes. Die Ausgangswerte waren acht Wochen nach der Drainage-Operation von keinem Tier erreicht worden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß sich nach acht Wochen dauernder Ligaturphase die exokrine Funktion nur teilweise wieder erholt. Dies bezieht sich in erster Linie auf die hydrokinetische Pankreasfunktion.

In allen klinischen Fällen, in denen eine Drainage-Operation angezeigt ist, bietet somit am ehesten die Frühoperation die Gewähr für die Erhaltung oder Wiederherstellung einer ausreichenden Sekretionsleistung.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Amann,R., Fortschritte in der Pankreas-Funktionsdiagnostik, In: Hegglin,R., F.Leuthardt, R.Schoen, H.Schwiegk, A.Studer, H.U.Zollinger (Hrsg.): Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik. Bd.22, Springer, Berlin,1967
2. Amann,R., Die Differentialdiagnose zwischen akut-reversibler und chronisch-progressiver Pankreatitis, Schweiz.Med.Wschr. 98 (1968) 744
3. Amann,R., Die chronische Pankreatitis. Dtsch.Med. Wschr. 95 (1970) 1
4. Amman,R., Diagnose und Differentialdiagn. der Pankreatitis..., Leber,Magen,Darm 6 (1976) 217
5. Aston,S.J.,
W.P.Longmire, Management of the Pancreas after Pancreaticoduodenectomy. Ann.Surg. 179 (1974) 322
6. Baron,J.H.,
G.V.Perrier,
H.D.Janowitz,
D.A.Dreiling, Maximun Alkaline (Bicarbonate) Output of the Dog Pancreas. Am.J.Phys. 204 (1963)
7. Bayliss,W.M.,
E.H.Starling, The Mechanism of Pancreatic Secretion. J.Phys.(Lond.) 28 (1902) 325
8. Becker,V., Bauchspeicheldrüse. In: Doerr,W., G.Seifert, E.Uehlinger (Hrsg.): Spez.path. Anatomie. Bd. 6, Springer-Vlg., 1973
9. Bedacht,R.,
A.Meyer,
M.Wilhelm, Klinik und Therapie der Pankreascysten. Chir.Praxis 14 (1970) 225

10. Bordalo, O.,
M.S. Teixeira, A Comparison of the Standard and Maximal Secretin Test Findings in Normal Subjects
Am.J.Gastroent. 48 (1967) 328
11. Bordalo, O., Einige Aspekte der exokrinen Pankreassekretion. Münchn.Med.Wschr. 112 (1970) 1734
12. Braun, J.C.,
R.A. Pederson, A Multiparameter Study on the Action of Preparation Containing Colecystokinin-Pancreozymin. Scand.J.Gastroent. 5 (1970) 537
13. Brunschwig, A., A Report on the Technique for Pancreaticoduodenectomy. Surg.Gyn.Obst. 118 (1964) 263
14. Burton, P.,
D.G. Evans,
A.A. Harper,
H.T. Howat,
S. Oleesky,
J.E. Scott,
H. Varley A Test of Pancreatic Function in Man Based on the Analysis of Duodenal Content after Administration of Secretin and Pancreozymin. GUT 1 (1960) 111
15. Carnevali, J.F.,
W.H. ReMine,
M.B. Dockerty,
J.L. Bollman,
J.H. Grindlay, An Experimental Study of Side-to-Side Pancreaticojejunostomy after Ductal Obstruction, A.M.A. Archives of Surgery 80 (1960) 774
16. Chen, I.-W.,
K. Azmudeh,
A.M. Connell,
E.L. Saenger, ¹⁴C-Tripalmitin Breath Test as a Diagnostic Aid for Fat Malabsorption due to Pancreatic insufficiency. J.Nucl.Med. 15 (1974) 1125
17. Child, C.G.,
C.F. Frey,
W.J. Frey, A Reappraisal of Removal of Ninety-Five per Cent of the Distal Portion of the Pancreas. Surg.Gyn.Obst. 129 (1969) 49

26. Elliot, D.W., Appraisal of the Usefulness of Various
Experimental Models for the Study of
Acute Pancreatitis. In: Beck, I.L., D.G.
Sinclair, (Hrsg.): The Exocrine Pancreas.
Churchill, London, 1971

27. Engel, S., Effect of Ligation of Pancreatic Ducts on
ReMine, N.H. Chronic Pancreatitis. Experimental Study.
Dockerty, M.B., Arch.Surg. 85 (1962) 181
Grindlay, J.H.,
Bartholomew, L.G.,

28. Freudiger, U., Über die Bestimmung der Trypsin und Chy-
G.Berger, motrypsinaktivität im Kot von Hunden und
die Bedeutung für die Diagnose der chron.
exokrinen Pankreasinsuffizienz. Schweiz.
Arch.ThKde 113 (1971) 169

29. Freudiger, U., Enzymdiagnostik der Pankreaserkrankungen.
Tierärztl.Wschr. 85 (1972)

30. Fry, W.J., 95% Distal Pancreatectomy for Chronic
C.G.Child, Pancreatitis. Ann.Surg. 162 (1965) 543

31. Gillesby, W.J., Pancreaticojejunostomy for Chronic Re-
Ch.B.Puestow, lapsing Pancreatitis: An Evaluation.
Surgery 50 (1961) 859

32. Goebell, H.S., Fortschritte in der Funktionsdiagnostik
der Bauchspeicheldrüse. Med.Welt 24
(1973) Heft 21

33. Goebell, H.S., Stoffwechselbedingte Schädigungen der
Bauchspeicheldrüse. Mat.Med.Nordmark 27
(1975) Heft 10

34. Goldberg, D.M., Interrelationship of Pancreatic Enzymes
K.G.Wormsley in Human Duodenal Aspirate. GUT 11 (1970)
859

35. Goldberg,D.M.,
J.K.Sale,
A.M.Fawcett,
K.G.Wormsley,
Trypsin and Chymotrypsin as Aids in the
Diagnosis of Pancreatic Disease. *Digestive Diseases* 17 (1972)
36. Goldsmith,H.S.,
C.B.Gosh,
A.G.Huvos,
Ligation Versus Implantation of the
Pancreatic Duct after Pancreaticoduode-
nectomy. *Surg.Gyn.Obst.* 87 (1971)
37. Gumbel,M.,
Die Funktion des endokrinen Pankreas nach
langdauernder Pankreasgangligatur und
Drainageop. Promotionsarbeit, 1978
38. Gussenbauer,C.,
Zur operativen Behandlung der Pankreas-
cysten und Pankreasfisteln. *Langenbecks
Arch.Klin.Chir.* 29 (1883) 355
39. Hansky,J.,
O.M.Tiscornia,
D.A.Dreiling,
H.D.Janowitz,
Maximal Secretory Capacity of the Canine
Pancreas in Response to Pancreozymin and
Secretin. *Am.J.Physiol.* 206 (2) (1964)351
40. Harper,A.A.,
H.S.Raper,
Pancreozymin, a Stimulant of the Secretion
of Pancreatic Enzymes in Extracts of the
Small Intestinum. *J.Physiol.(London)*102
(1943) 115
41. Hartley,J.,
Pancreatic Volume and Bicarbonate Output
with Augmented Doses of Secretin. *Gastro-
enterol.* 48 (1965) 312
42. Henriksen,F.W.,
The Maximal Pancreatic Secretion in Dogs.
Scand.J.Gastroenterol. 3 (1968) 140
43. Henriksen,F.W.,
Effect of Pancreozymin on the Canine
Pancreatic Secretion of Fluid and Bicar-
bonate. *Scand.J.Gastroenterol.* 3 637

44. Henriksen, F.W.,
H. Worning, The Interaction of Secretin and Pancreozymin on the External Pancreatic Secretion in Dogs. Acta Physiol. Scand. 70 (1967) 241
45. Herrerra, F.,
D.R. Kemp
M. Tukamoto,
E.R. Woodward,
L.R. Dragstedt, A New Cannula for the Study of Pancreatic Function. J. Applied Physiol. 2 (1968)
46. Hermann, R.E.,
J.H. Davies, The Role of Incomplete Pancreatic Duct Obstruction in the Etiology of Pancreatitis. Surgery 48 (1960) 318
47. Heymann, H.,
Helwing, E.,
H.L. Martens,
J.F. Schützler,
B.R. Münch,
A. Kment, Neue Methode der Pankreasfistelung Med. Klinik 63 (1968) 1900
48. Hotz, J.,
R. Goberna,
P.H. Clodi, Reserve Capacity of the Exocrine Pancreas. Digestion 9 (1975) 212
49. Hotz, J.,
H. Goebell Diagnostik der Pankreasinsuffizienz. Klinikarzt 4 (1975) 11
50. James, O., The Lundh Test. GUT 14 (1973) 582
51. Janowitz, J.D.,
Dreiling, D.A., The Exocrine Pancreas, Normal and Abnormal Function. Ciba Symposium J. and A. Churchill. (1962) 11 5
52. Jones, S.A.,
R.H. Steadman,
T.B. Keller, Transduodenal Sphinkteroplastic for biliary and Pancreatic Diseases. Am. J. Surg. 118 (1969) 292

53. Jorpes, E.,
Mutt, V., Cholec-stokinin and Pancreozymin, one single Hormone? Acta Physiol.Scand. 66 (1 966) 196
54. Monturek, S-J., Pancreatic Dose Response Curves to Intravenous Secretin in Man. Gastroenterol. 68 (1970)
55. Kümmerle, F.,
M.Nagel, Zur Resektionstherapie der chronischen Pankreatitis. Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 573
56. Kümmerle, F., Beiträge zur Chirurgie der chronischen Pankreatitis. Chirurg 43 (1972) 267
57. Kümmerle, F., Chirurgie der chronischen Pankreatitis. Langenbecks Arch.Chir. 334 (1973) 343
58. Kümmerle, F.,
G.Mangold,
E.Proß, Die operative Behandlung der chron. Pankreatitis. Fortschritte der Medizin 91 (1973) Nr.28
59. Kümmerle, F.,
P.Kirschner,
G.Mangold, Zur Klinik und Chirurgie des Pankreas-karzinoms. Dtsch.Med.Wschr. 101 (1976) 729
60. Lagerlöf, H.O., Pancreatic Function and Pancreatic Disease Studied by Means of Secretin. Acta Med.Scand.Suppl. 128
61. Lankisch, P.G.,
K.G.Fuchs,
H.Schmidt,
W.Creutzfeldt Ergebnisse der operativen Behandlung der chron.Pankreatitis mit bes. Berücksichtigung der exokrinen und endokrinen Funktion. Dtsch.Med. Wschr. 100 (1975) 1048
62. Léger, L.,
J.P.Leurriot,
G.Lemaigre, Five to Twenty Year Follow up after Surgery for Chronic Pankreatitis in 148 Patients. Ann.Surg. 180 (1974) 185

63. Lium,R.,
Maddok,S., Etiology of Acute Pancreatitis. Surgery
24 (1948) 593
64. Longmire,W.P.,
P.H.Jordan,
J.D.Briggs, Experience with Resection of the Pancreas
in the Treatment of Chronic Relapsing
Pancreatitis. Ann.Surg. 180 (1974) 185
65. Madding,G.F.,
P.A.Kennedy, Chron. Alcoholic Pancreatitis, Treatment
by Ductal Obstruction. Am.J.Surg. 125
(1973) 538
66. Mallet-Guy,P., Pancréatectomie Gauche pour Pancréatitie
Chronique Recidivante. Lyon Chir. 47
(1952) 385
67. Mangold,G., Der derzeitige Stand in der operativen
Behandlung der chronischen Pankreatitis.
Gastroenterol. 15 (1977) Heft 2
68. Mangold,G.,
Kümmerle,F., Ausschaltung der exokrinen Pankreasfunk-
tion bei chronischer Pankreatitis. Dtsch.
Med.Wschr. 102 (1977) 1926
69. Mangold,G.,
M.Neher,
B.Oswald,
G.Wagner, Ergebnisse der Resektionsbehandlung der
chronischen Pankreatitis. Dtsch.Med.
Wschr. 102 (1977) 593
70. Martin,L.,
J.D.Conseco, Pancreatic Calculosis. J.A.M.A. 135
(1947) 1055
71. Otten,W., Morphologie des Pankreas nach langdauern-
der Pankreasgangligatur und Drainageope-
ration. Promotionsarbeit, in Vorbereitung
72. Perrier,C.V., La Sécrétion Hydrocarbonatée du Pancreas.
Clinic Stimulation Maxim. Acta Gastroent.
Belg. 29 (1965) 163

73. Petersen,H., Bicarbonate and Acide Secretion in the
Diagnosis of Pancreatic Disease. Scand.
J.Gastroent. 5 (1970) 555
74. Phillip,J., Chronische Pancreatitis. Med. Welt 27
(1976) Heft 7
75. Puestow,Ch.B., Retrograde Surgical Drainage of Pancreas
W.J.Gillesby for Chronic Relapsing Pancreatitis. A.M.
A.Arch.Surg. 76 (1958) 898
76. Rick,W., Zur Pathologie der Enzymsekretion des
Pankreas. Acta Gastroent.Belg. 28 (1965)
389
77. Rick,W., Der Sekretin-Pankreozymin-Test in der
Diagnostik der Pankreasinsuffizienz.
Internist 11 (19707 Nr.3
78. Rick,W., Funktionsprüfungen. In: Forell,M.M.(Hrsg.)
Pankreas. Springer,Berlin, 1976
79. Sarles,H., Pancreatitis, Symposion de Marseille.
Karger, Basel, 25-26 avril 1963
80. Sarles,H., Panreatic Secretion in Man during Pro-
longed Periods of Duodenal Drainage: a
Study of Repeated Injections and Conti-
nuos Infusions of Secretin in Man. Arch.
Mal.Appar.Dig. 54 (1965) 177
81. Sarles,H., Alcoholism and Pancreatitis, Alcoholic
Pancreatitis in Man. Scand.J.Gastroent.
6 (1971) 193
82. Sarles,H., A Comparison of Alcoholic Pancreatitis
G.Ledreuil, in Rat and Man. GUT 12 (1971) 377
F.Tasso,
J.Figarella,

83. Schmidt,H.,
P.G.Lankisch, Funktionsdiagnostik des exokrinen Pan-
kreas.Med.Klin. 70 (1975) Nr. 30
84. Schütz,H.B.,
S.Andersson,
H.Lagerlöf, Pancreatic Exocrine Secretion in Normal
Subjects Studied by Continuous Infusion of
Pancreozymin and Secretin. Scand.J.Gastr.
4 (1969) 597
85. Schwemme,K., Operationindikation und Operationstaktik
bei der chirurgischen Therapie der chron.
Pankreatitis. Chirurg 45 (1974) 465
86. Sircus,W.I., GUT 2 (1961) 338
87. Stalder,G.A.,
KayasseH,L.,
Gyv,K., Die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion
mit N-Benzoyl-L-tyrosyl-PABA. Dtsch.Med.
Wschr. 101 (1976) 1428
88. Street,H.U.,
Close,J.R., Determination of the Amylase Activity in
Biological Fluids. Clin.Chem.Acta 1 (1956)
256
89. Sun,D.C.,
Shay,H., Gastroenterol. 38 (1960) 570
90. Tiscornia,O.M.,
D.A.Dreiling, Recovery of Pancreatic Exocrine Secretory
Capacity Following Prolonged Ductal Ob-
struction. Ann.Surg. 164 (1965) Nr.2
91. Tiscornia,O.M.,
L.Gullo,
H.Sarles, Digestion. 2 (1973) 231
92. Tympner,F.,
W.Domschke,
H.Koch,
L.Demling, Sekretin-Pankreozymin-Test. Dtsch.Med.
Wschr. 99 (1974) Nr.32

93. Vagne,M.,
G.F.Stening,
F.P.Brooks,
M.Grossman,
Synthetic Secretin: Comparison with Natural Secretin for Potency and Spectrum of Physiologic Action. *Gastroent.* 55 (1968) 260
94. Warren,W.D.,
C.A.Leite,
F.Baumeister,
R.Poucher,
M.Kalser,
Clinical and Metabolic Response to Radical Distal Pancreatectomy for Chronic Pancreatitis. *Am.J.Surg.* 113 (1967)
95. White,Th.,
D.Magee,
Recovery of the Exocrine Funktion after Controlled Duct Obstruction. *Surg.Gyn. Obst.* April (1962) 463
96. White,Th.,
R.Keith,
Long Term Follow-Up Study of Fifty Patients with Pancreaticojejunostomy. *Surg. Gyn.Obst.* 136 (1973) Nr.3
97. Wilcoxon,F.,
Wilcox,R.,
Some Rapid Approximate Statistical Procedures. *Lederle Laboratories, Pearl River, New York*, 1964
98. Wormsley,K.G.,
A Comparison of the Response to Secretin, Pancreozymin and a Combination of these Hormones, in Man. *Scand.J.Gastroent.* 4 (1969) 413
99. Wormsley,K.G.,
Review: Test of Pancreatic Function. *Scand.J.Gastroent.* 1 (1968)
100. Zieve,L.,
S.Silves,
B.Mulford,
J.Blackwood,
Secretion of Pancreatic Enzymes. I. Response to Secretin and Pancreozymin. *Am. J.Digestive Diseases* 11 (1966) 671

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Mangóld für die Anregung zu dieser Arbeit und seiner Beratung im Verlauf ihrer Verwirklichung.

Des weiteren danke ich Frau G. Wagner und Frau R. Willi für ihre Arbeit im Labor und Herrn W. Lempken für die Korrekturen.

LEBENS LAUF

- 1953 als erstes von vier Kindern von Maria Westen, geb. Richters und Günter Westen in Gladbeck geboren
- 1959 Einschulung in Gelsenkirchen-Buer-Scholven
- 1964 Übergang auf das Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium in Gelsenkirchen
- 1967 Wechsel auf die Martin-Butzer-Schule in Dierdorf
- 1972 Abitur ebenda und Beginn des Medizinstudiums an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
- 1974 Physikum
- 1975 erste ärztliche Prüfung und Beginn der Promotionsarbeit an der Chirurgischen Klinik in Mainz
- 1977 zweite ärztliche Prüfung und Beginn des "Praktischen Jahres" im Stadtkrankenhaus Worms
- 1978 dritte ärztliche Prüfung in Worms und Erteilung der Approbation im November
- Beginn der Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Kreiskrankenhaus Simmern

